Aus der Klinik für Tiergeburtshilfe und Klauentierkrankheiten
der Veterinärmedizinischen Fakultät
der Freien Universität Berlin
Direktor: Prof.Dr. H.J. HEIDRICH

Untersuchungen über den "ENTAMID"-Blutspiegel bei Rindern nach parenteraler und oraler Applikation und über die Möglichkeit seiner Beeinflussung durch gleichzeitige Verabreichung von "BUTAZOLIDIN"

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n
Zur Erlangung des Grades
eines Doktors der Veterinärmedizin
an der
Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Horst N a s s
Tierarzt aus Berlin

Berlin 1964
J-Nr. 315

Aus der Klinik für Tiergeburtshilfe und Klauentierkrankheiten
der Veterinärmedizinischen Fakultät
der Freien Universität Berlin
Direktor: Prof.Dr. H.J. HEIDRICH

Untersuchungen über den "ENTAMID"-Blutspiegel bei Rindern nach parenteraler und oraler Applikation und über die Möglichkeit seiner Beeinflussung durch gleichzeitige Verabreichung von "BUTAZOLIDIN"

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n
Zur Erlangung des Grades
eines Doktors der Veterinärmedizin
an der
Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Horst N a s s
Tierarzt aus Berlin

Berlin 1960

J-Nr. 315

7543/61

Gedruckt mit Genehmigung
der Veterinärmedizinischen Fakultät
der Freien Universität Berlin

Dekan: Prof. Dr. L.F. MÜLLER

Referent: Prof. Dr. H.J. HEIDRICH

Korreferent: Prof. Dr. E. BECKER

Tag der mündlichen Prüfung: 17. Februar 1961

Tag der Promotion: 16. April 1961

Inhaltsverzeichnis

	Seite
A. Einleitung	1 - 2
B. Literaturübersicht	2 - 5
C. Eigene Untersuchungen	
I. ENTAMID - Blutspiegelbestimmungen	6
1. Methodik	6 - 9
2. Blutspiegelbestimmungen	10
a) Vorversuche	10 - 24
b) Hauptversuche	25 - 47
3. Kritische Betrachtungen der Ergebnisse	48 - 52
II. ENTAMID-Blutspiegelbestimmungen unter gleichzeitiger Applikation von BUTAZOLIDIN	
1. Methodik	52 - 53
2. Versuche	53 - 71
3. Diskussion der Ergebnisse	72 - 73
D. Zusammenfassung	73 - 75
E. Literaturverzeichnis	76 - 78

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

A. Einleitung

Die von DOMAGK im Jahre 1932 entdeckte antibakterielle Wirkung der Sulfonamide führte verständlicherweise zu einer breiten Forschungstätigkeit um diese therapeutisch interessanten neuen Stoffe, die glücklicherweise auch nicht durch die Entdeckung der Antibiotika unterbrochen wurde. Dies erwies sich in den letzten Jahren für den Kliniker von besonders großem Wert, da er bei der überhandnehmenden Antibiotikaresistenz vieler Erregerstämme in der Lage war, mit Erfolg auf die in der Zwischenzeit entwickelten neuen Sulfonamide zurückgreifen zu können. Ein solches Sulfonamid besonders guter Verträglichkeit und breiter Wirkungsbasis ist das Sulfamethazin, das heute in Form einiger enteral und parenteral anwendbarer, hervorragend wirksamer Sulfonamidpräparate, so im ENTAMID der Firma CELA-Ingelheim, dem Veterinärmedizinischen Therapeuten zur Verfügung steht.

Die Voraussetzung für den Einsatz eines Medikamentes ist neben der Kenntnis seiner Aktivität und seiner Toxizität vor allem die Kenntnis seiner Dosierung, um die therapeutisch notwendige Konzentration in einem Organismus zu garantieren. Die Kenntnis wird aber erst vollkommen, wenn auch die Verweildauer des Stoffes im Organismus bekannt ist. Sie schließlich bestimmt die Häufigkeit einer Medikation.

Es wurde mir deshalb von Prof. Dr. HEIDRICH die Aufgabe gestellt, Untersuchungen über die Verweildauer des ENTAMID im Rinderorganismus bei verschiedener Dosierung und Applikationsart im Hinblick auf den therapeutischen Mindestblutspiegel durchzuführen. Da bei der Sulfonamidmedikation ein möglichst lange Zeit anhaltender therapeutischer Blutspiegel erwünscht ist, sollte weiterhin geprüft werden, ob durch die gleichzeitige Applikation von BUTAZOLIDIN /GEIGY/, dessen Retardwirkung auf verschiedene Pharmaka bekannt ist,

eine Verzögerung der Sulfonamidausscheidung und damit ein zeitlich längeres Anhalten des therapeutischen Mindestblutspiegels erreicht werden kann.

B. Literaturübersicht

Über Entwicklung, Wirkungsmechanismus, Applikation und Resorption der Sulfonamide sowie über Verteilung im Organismus, Azetylierung, Ausscheidung und Abbau, Toxikologie und Sulfonamidblutkonzentration wurde in den Arbeiten von KAYSER (1958), BENTHIEN (1959) und MÜLLING (1959) unter Berücksichtigung des neuesten Schrifttums ausführlich berichtet, so daß hier nur näher auf das Problem der möglichen Retardwirkung auf den ENTAMID-Blutspiegel durch das BUTAZOLIDIN eingegangen werden soll.
Um die Verweildauer eines Medikamentes in einem Organismus zu verlängern, sind vorwiegend zwei Wege möglich:

1. Steuerung der Abgabe an den Organismus

Das Pharmakon wird in schwer löslicher Form oder an eine schlecht resorbierbare Substanz gebunden appliziert. Damit ist ein nur langsames Freiwerden im Organismus gewährleistet. Ein bekanntes Beispiel ist das Procain-Penicillin.

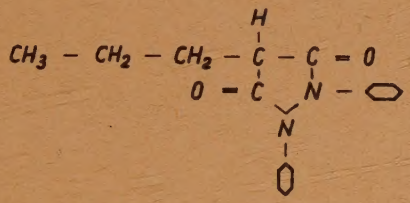
2. Hemmung der Ausscheidung und des Abbaues

Eine Hemmung der Ausscheidung kann durch eine vorübergehende Nierenblockade mit Hilfe besonderer, den tubulären Apparat beeinflussender Stoffe bewirkt werden, sofern die in Frage stehenden Medikamente tubulär ausgeschieden werden. Dies trifft z.B. für das Sulfamethazin zu, das den Organismus durch tubuläre Sekretion und Rückresorption und Glomerulofiltration verläßt (POULSEN 1959).

Zu den Stoffen, die den Abbau und die Ausscheidung eines Pharmakons hemmen können, gehört auch das BUTAZOLIDIN.

Chemie des Butazolidin

Butazolidin ist ein Pyrazolabkömmling, ein 3,5 Dioxy - 1,2 - Diphenyl - 4 -n -butyl - pyrazolidin.



Es hat Säurecharakter und ist in Form seines Natriumsalzes leicht wasserlöslich.

Retardwirkung des Butazolidins auf einige Pharmaka

Nach Untersuchungen von KERSTEN und STAUDINGER (1956) wird der Abbau von Cortisonpräparaten in der Leber durch Butazolidin wesentlich beeinflußt. Bei einer bestimmten Cortisondosis sind ohne Butazolidinzusatz nach 30 Minuten 60 % reduziert. Schon bei Konzentrationen von 2,5 mg % hat das Butazolidin einen deutlich hemmenden Effekt, indem in der gleichen Zeiteinheit durchschnittlich nur 40 % Cortison umgewandelt werden.

Butazolidin besitzt auch auf die Blutgerinnung einen gewissen Einfluß. So kam es unter Butazolidin zu einer ausgesprochenen Hypocoagulabilität des Blutes. Diese sich daraus ergebende Blutungsneigung bedeutet nach BEIGLBÖCK u. Mitarb. (1956) eine besondere Gefahr bei Patienten mit einem Ulcus pepticum.

SIGG u. Mitarb. (1956) untersuchten die Wirkung des Butazolidins auf die Antikoagulantien vom Dicumaroltyp. Bei mittleren Butazolidindosen von 3 Tabletten zu 200 mg pro die wirkte eine normale Antikoagulantiendosis ungefähr das Doppelte der sonst üblichen Zeit. Zu ähnlichen Ergebnissen kam MONTIGEL (1957) bei Untersuchungen über die gerinnungsverzogernde Wirkung der Cumarine unter gleichzeitiger Verabreichung von Butazolidin.

Bei der oralen Verabreichung des azetylierten Sulfonamides Irgafen an Kaninchen konnte festgestellt werden, daß die Blutkonzentration mit und ohne gleichzeitiger Butazolidingabe zwar die gleichen Werte erreichte, jedoch der Anteil an azetyliertem Sulfonamid durch eine Butazolidingabe sehr stark erhöht wurde. Es wurde zunächst vermutet, daß es sich um eine selektive Ausscheidungshemmung für das azetylierte Sulfonamid handelte. Die Harnuntersuchungen ergaben aber keine Verminderung des azetylierten Sulfonamidanteils. Danach mußte angenommen werden, daß die Erhöhung des azetylierten Sulfonamidanteiles durch eine Hemmung des die Azetylgruppe abspaltenden Fermentes im tierischen Organismus hervorgerufen wird. Die Dosis des Butazolidins betrug hierbei 200 mg/kg Körpergewicht (PULVER 1954).

Der Angriffspunkt des Butazolidins als Hemmsubstanz liegt einmal in den Tubulusepithelien selbst, wodurch es zu einer Hemmung der Ausscheidung kommt (ECKEL 1955). Zum anderen kommt es zur Hemmung des fermentativen Abbaues im Organismus, wie aus den Versuchen von KERSTEN und STAUDINGER (1956) hervorgeht. In beiden Fällen wird dadurch erreicht, daß die wirksame Substanz länger im Organismus verweilt.

Abbau und Ausscheidung des Butazolidin

Butazolidin wird wahrscheinlich in der Leber abgebaut und in Form verschiedener Metaboliten durch die Niere ausge-

schieden. Der Abbau geht sehr langsam vor sich und beträgt beim Menschen etwa 20 % der verabreichten Menge pro die. Die biologischen Halbwertzeiten (Mensch: 72 Stunden, Hund: 6 Stunden, Kaninchen: 3 Stunden) weichen dabei beträchtlich voneinander ab (BURNS u. Mitarb. 1953).

Toxizität des Butazolidin

Die Verträglichkeit ist im allgemeinen sowohl bei intramuskulärer, oraler als auch rektaler Applikation ausgezeichnet (HEILMEYER u. Mitarb. 1953).
Auch wenn Butazolidin über längere Zeit gegeben wurde, beeinflußte es das Blutbild nicht. Anaemie oder Agranulozytose konnten niemals beobachtet werden. Zu einem Rückgang der Leukozyten kam es nach HEILMEYER u. Mitarb. (1953) nur in den Fällen, wo die Ausgangswerte vor der Butazolidinbehandlung erhöht waren, zu einer Leukopenie kam es nie. WILHELMI (1949) konnte bei täglicher Applikation von 50mg/kg Körpergewicht an Ratten keine Beeinträchtigung des Allgemeinbefindens feststellen. Eine schädigende Wirkung auf das Blutbild konnte ausgeschlossen werden.
Wesentlich häufiger konnte eine Hemmung der Wasserausscheidung beobachtet werden, die bisweilen zu deutlichen Oedemen führte. Die Diuresehemmung trat vor allem in den ersten Behandlungstagen auf. Häufig ging sie nach 5 - 6 Tagen von selbst zurück (HEILMEYER u. Mitarb. 1953).
Zu Erbrechen und blutigem Durchfall kam es bei Dosen von 250 mg/kg Körpergewicht bei Hunden. Bei einem Fütterungsversuch an einem Hund mit 200 mg/kg Körpergewicht über 12 Wochen starb das Tier an einer Invagination; wahrscheinlich war es ein zufälliges Zusammentreffen mit der Verabreichung. Hunde, denen täglich 10 - 100 mg/kg Körpergewicht Butazolidin verabreicht wurde, hatten guten Appetit, nahmen zu, setzten normal Kot ab, hatten ein normales Blutbild und zeigten bei der Sektion keine Veränderungen, die auf den verabfolgten Stoff zurückzuführen waren (OGILVIE u. Mitarb. 1957).

C. Eigene Untersuchungen

I. ENTAMID-Blutspiegelbestimmungen

Durch die Untersuchungen sollte festgestellt werden, welche Dosierungen und Nachdosierungen erforderlich sind, um nach parenteraler oder oraler Applikation einen therapeutischen Mindestblutspiegel für einen bis drei Tage aufrechtzuerhalten. Gleichzeitig sollte die Verträglichkeit geprüft werden.

1. Methodik

Die ENTAMID-Blutspiegelbestimmungen wurden nach der Methode von BRATTON und MARSHALL (1939) durchgeführt. Sie beruht darauf, daß die primäre NH_2-Gruppe am Benzolring eines Sulfonamides in saurer Lösung diazotiert wird und daß das entstandene Diazoniumsalz mit aromatischen Aminen zu einem deutlich gefärbten Azofarbstoff, dessen Intensität sich kolorimetrisch bestimmen läßt, gekuppelt wird. Die Farbintensität ist proportional dem Sulfonamidgehalt des Blutes. Als Kupplungskomponente wird nach MARSHALL das N-(1 Naphthyl) Äthylendiamindihydrochlorid verwendet.

Reagentien für die Blutspiegelbestimmung:

1. Na - Oxalat
2. Saponinlösung 0,5 %o
3. Trichloressigsäure 15 %
4. Na - Nitritlösung 0,1 %
5. Ammoniumsulfamatlösung 0,5 %
6. N-(1 Naphthyl)-Äthylendiamindihydrochloridlösung 0,1 %

Die Lösungen 4 - 6 wurden nicht länger als eine Woche verwendet, während dieser Zeit wurden sie im Kühlschrank aufbewahrt, die Kupplungskomponente in dunkler Flasche.

Die kolorimetrischen Messungen wurden am Zeiss-Spektralphotometer PMQ II bei einer Wellenlänge von 530 m µ durchgeführt. Es wurde die Durchlässigkeit in % in bezug auf den Leerwert gemessen. Die Meßküvetten hatten eine Schichtdicke von 10 mm.

Um von den Durchlässigkeitswerten zu mg %-Werten zu gelangen, mußte vor Versuchsbeginn eine Eichkurve aufgestellt werden. Dazu wurde aus reiner ENTAMID-Substanz eine 20 mg%ige Testlösung hergestellt und hiervon Verdünnungen von 0,5 mg % bis 19 mg % angesetzt.

Von jeder Verdünnung wurde dann 1 ccm mit 15 ccm Aqua dest. und 4 ccm Trichloressigsäure versetzt und gut durchgeschüttelt. Dann wurden 10 ccm dieser Lösung in einen Erlenmeyerkolben pipettiert und 1 ccm der 0,1%igen Na - Nitritlösung hinzugefügt. Unter leichtem Schütteln, zur Vermeidung der N_2 - Blasen, wurde nach 4 Minuten 1 ccm der 0,5%igen Ammoniumsulfamatlösung, zur Zerstörung des überschüssigen Na - Nitrits, hinzugegeben. Nach weiteren 3 Minuten wurde 0,1 ccm der Kupplungskomponente hinzugefügt. Nach Zugabe letzterer trat je nach Konzentration eine mehr oder weniger intensive zyan - rote Färbung auf.

Bei der Herstellung des Leerwertes wurde in gleicher Weise verfahren, nur an Stelle der ENTAMID-Lösung wurde 1 ccm Aqua dest. genommen, d.h. es wurden 16 ccm Aqua dest. anstatt 15 ccm mit 4 ccm Trichloressigsäure gemischt.

Die kolorimetrischen Messungen der einzelnen Werte erfolgten jeweils 20 Minuten nach Zugabe der Kupplungskomponente, denn erst dann bestand in der Lösung Reaktionsruhe. Je nach Farbintensität wurden die entsprechenden Durchlässigkeitswerte abgelesen und mit den dazu gehörigen ENTAMID-Konzentrationen in ein Koordinatensystem eingetragen.

Die ermittelten Werte wurden dann verbunden und ergaben eine stetig verlaufende Kurve, aus der dann später die entsprechenden ENTAMID-Konzentrationen direkt abgelesen werden konnten.

Die Eichkurve (Abb. 17) entstand aus den Mittelwerten von drei unabhängig voneinander vorgenommenen Messungen, bei denen jedesmal sämtliche Reagentien und die 20 mg%ige ENTAMID-Lösung neu angesetzt wurden.

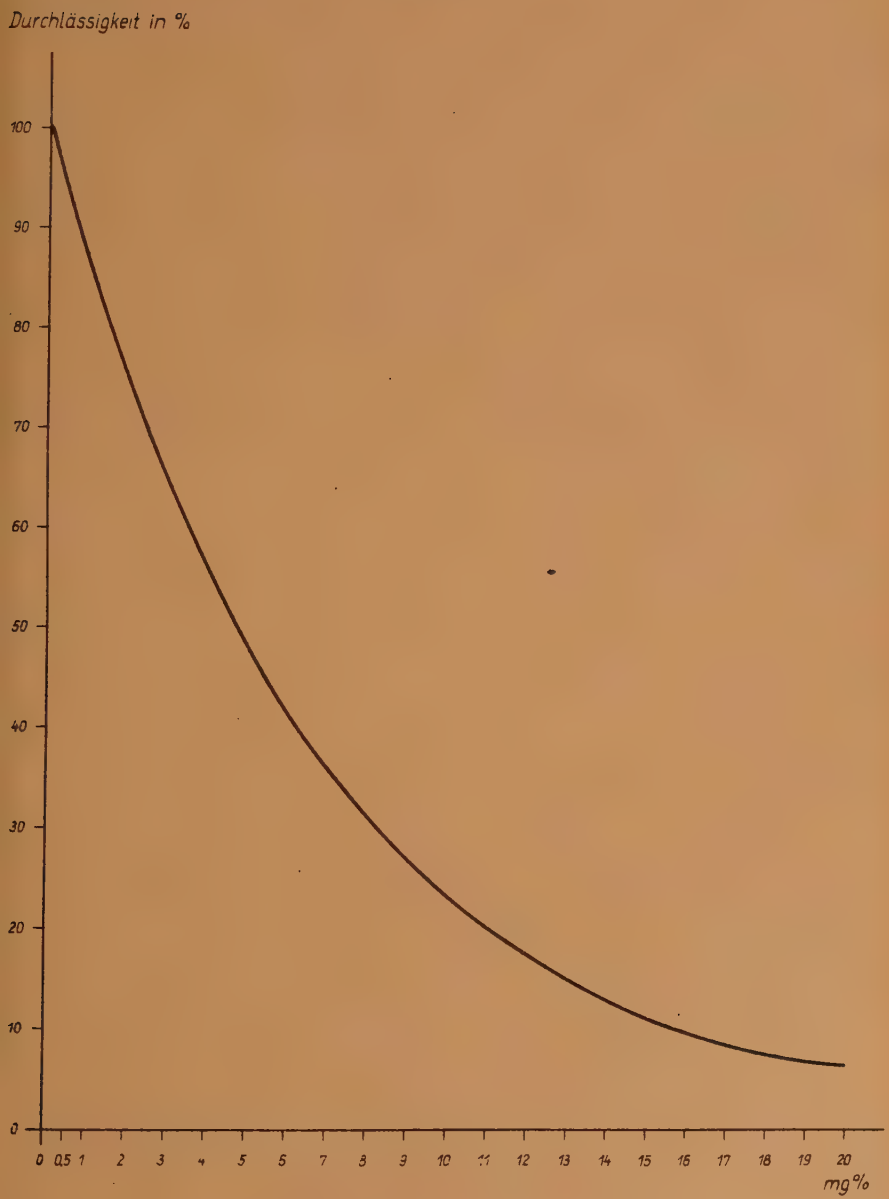
Die Bestimmungen des ENTAMID-Blutspiegels wurden in folgender Weise durchgeführt:

a) Ein Reagenzglas wurde mit 60 mg Na-Oxalat beschickt.

b) Mit diesem Reagenzglas wurden ca. 10 ccm Blut aus der V. jugularis aufgefangen und kräftig umgeschüttelt.

c) 1 ccm dieses Oxalatblutes wurde mit 15 ccm einer 0,5%oigen Saponinlösung hämolysiert und nach 3 Minuten mit 4 ccm einer 15%igen Trichloressigsäure enteiweißt. Nach 10 Minuten war die Enteiweißung beendet, darauf wurde zweimal filtriert und dann 10 ccm von diesem Filtrat in einen Erlenmeyerkolben pipettiert.

Eichkurve
Abb. 1



d) Die Reagentien 4 - 6 wurden dann in gleicher Weise zugesetzt wie bei den einzelnen Testlösungen.

e) Vor jedem Versuch wurde ein Leerwert hergestellt. Die Herstellung erfolgte in der bereits beschriebenen Weise.

Die Versuche wurden mit einer 33 1/3%igen ENTAMID-Lösung und dem handelsüblichen ENTAMID-Pulver durchgeführt. Die Applikation erfolgte mit der Nasenschlundsonde, wobei das Pulver in ca. 2 Liter lauwarmen Wassers gelöst wurde.

2. Blutspiegelbestimmungen

a) V o r v e r s u c h e

Die Vorversuche dienten zur Klärung der Frage, welche Dosis bei den einzelnen Applikationsarten notwendig ist, um einen therapeutischen Blutspiegel für mindestens 24 Stunden aufrechtzuerhalten.

Zu diesem Zweck wurden folgende Versuche durchgeführt:

2 Rinder je einmal 0,1 g/kg Kpgw. einer 33 1/3 %igen ENTAMID-Lösung intravenös.
2 Rinder je einmal 0,15 g/kg Kpgw. einer 33 1/3 %igen ENTAMID-Lösung intravenös.
2 Rinder je einmal 0,15 g/kg Kpgw. einer 33 1/3 %igen ENTAMID-Lösung subkutan
1 Rind einmal 0,15 g/kg Kpgw. ENTAMID-Pulver oral.

1. Vorversuch

Rasse: Rotbuntes Niederungsrind
Alter: 3 Jahre
Gewicht: 329 kg
Dosis: 0,1 g/kg Körpergewicht = 98,7 cm^3 einer 33 1/3%igen ENTAMID-Lösung intravenös.

Klinischer Befund: Vor der Applikation war das Tier klinisch gesund. Störungen des Allgemeinbefindens und der Futteraufnahme konnten während und auch nach dem Versuch nicht beobachtet werden.

Allgemeinuntersuchung

	vor Appl.	1. Tag	2. Tag	3. Tag
Temperatur	38,8	38,7	38,7	38,5
Puls	80	80	76	80
Atmung	32	28	28	28
Kot	breiig	breiig	breiig	breiig
Appetit	gut	gut	gut	gut
Allg.Bef.	ungest.	ungest.	ungest.	ungest.

Harnuntersuchung

	vor Appl.	2. Tag	3. Tag
Farbe	gelb		
Durchs.	klar		
Geruch	aromatisch		
Konsist.	wässrig		
p_H - Wert	alkalisch		
Spez.G.	1027	1032	1030
Zucker	-	-	-
Eiweiß	-	-	-
Urobil.	normal		
Sed.	vereinz. Leuko.	-	vereinz. Plattenep.

Blutuntersuchung

	vor Appl.	2. Tag
H b	78	80
Leuko.	5.800	4.500
Ery.	6.71	6.67
Eos.	1	3
Stab.	-	-
Seg.	31	40
kl.Lymph.	67	57
gr.Lymph.	1	-
Mon.	-	-

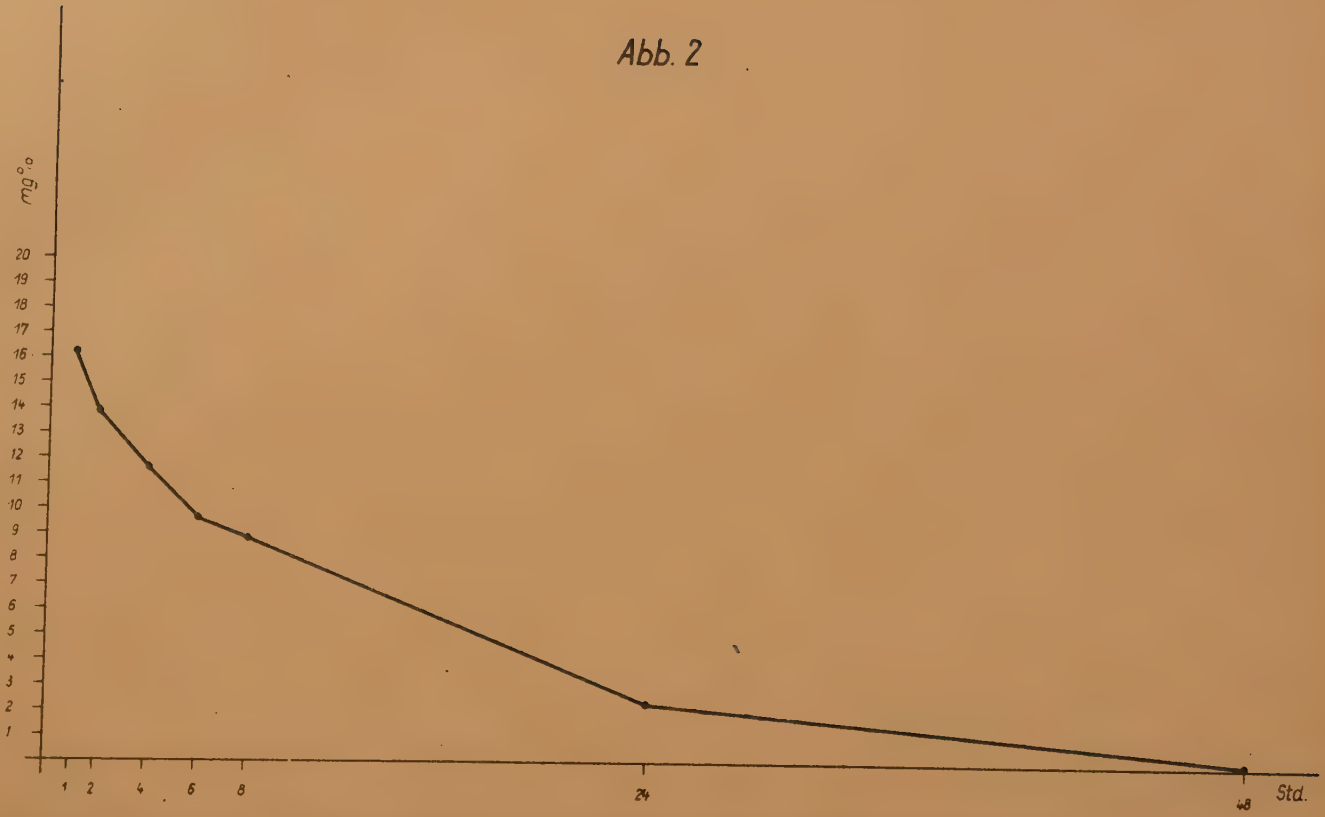
Blutspiegel:

Der Verlauf ist aus Tabelle 1 und Abbildung 2 ersichtlich.

Tabelle 1 (Blutspiegel nach einmal 0,1 g/kg Körpergewicht ENTAMID i.v.).

Zeit	mg %	Zeit	mg %
1. Stunde	16,2	8. Stunde	8,8
2. "	13,8	24. "	2,3
4. "	11,6	48. "	0,1
6. "	9,6		

Abb. 2



2. Vorversuch

Rasse: Schwarzbuntes Niederungsrind
Alter: 6 Jahre
Gewicht: 593 kg
Dosis: 0,1 g/kg Körpergewicht = 177,9 cm^3 einer 33 1/3%igen ENTAMID-Lösung intravenös.

Klinischer Befund: Vor der Applikation war das Tier klinisch gesund. Störungen des Allgemeinbefindens und der Futteraufnahme konnten während und auch nach dem Versuch nicht beobachtet werden.

Allgemeinuntersuchung

	vor Appl.	1. Tag	2. Tag	3. Tag
Temperatur	38,3	38,4	38,1	38,5
Puls	72	68	72	76
Atmung	28	24	32	28
Kot	breiig	breiig	breiig	breiig
Appetit	gut	gut	gut	gut
Allg.Bef.	ungest.	ungest.	ungest.	ungest.

Harnuntersuchung

	vor Appl.	2. Tag	3. Tag
Farbe	hellgelb	gelb	gelb
Durchs.	klar		
Geruch	aromatisch		
Konsist.	wässrig		
p_H - Wert	alkalisch		
Spez.G.	1015	1020	1018
Zucker	-	-	-
Eiweiß	-	-	-
Urobil.	normal		
Sed.	-	vereinz. Platten - ep.	vereinz. Leukozyten

Blutuntersuchung

	vor Appl.	2. Tag
H b	78	79
Leuko.	6.400	6.000
Ery.	6,36	7,61
Eos.	3	7
Stab.	-	-
Seg.	34	22
kl.Lymph.	63	70
gr.Lymph.	-	1
Mon.	-	-

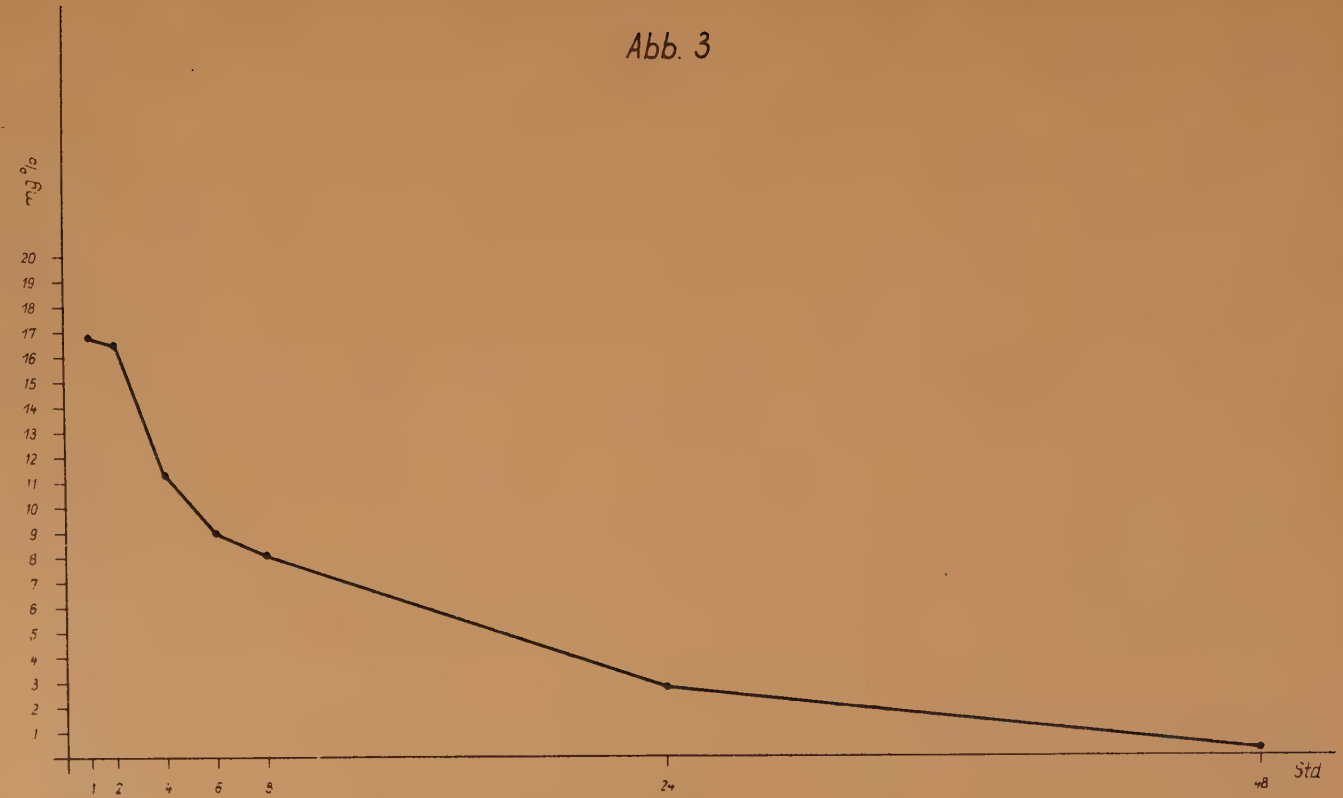
Blutspiegel:

Der Verlauf ist aus Tabelle 2 und Abbildung 3 ersichtlich.

Tabelle 2 (Blutspiegel nach einmal 0,1 g/kg Körpergewicht ENTAMID i.v.).

Zeit	mg %	Zeit	mg %
1. Stunde	16,8	8. Stunde	8,1
2. "	16,5	24. "	2,8
4. "	11,3	48. "	0,3
6. "	9,0		

Abb. 3



3. Vorversuch

Rasse: Schwarzbuntes Niederungsrind
Alter: 1 1/2 Jahre
Gewicht: 296 kg
Dosis: 0,15 g/kg Körpergewicht = 133,2 cm^3 einer 33 1/3%igen ENTAMID-Lösung intravenös.

Klinischer Befund: Vor der Applikation war das Tier klinisch gesund. Störungen des Allgemeinbefindens und der Futteraufnahme konnten während und auch nach dem Versuch nicht beobachtet werden.

Allgemeinuntersuchung

	vor Appl.	1. Tag	2. Tag	3. Tag
Temperatur	39,1	39,6	39,2	39,1
Puls	88	80	88	88
Atmung	32	36	32	36
Kot	breiig	breiig	breiig	breiig
Appetit	gut	gut	gut	gut
Allg.Bef.	ungest.	ungest.	ungest.	ungest.

Harnuntersuchung

	vor Appl.	2. Tag	3. Tag
Farbe	gelb	gelb	goldgelb
Durchs.	klar		
Geruch	aromatisch		
Konsist.	wässrig		
p_H - Wert	alkalisch		
Spez.G.	1030	1032	1036
Zucker	-	-	-
Eiweiß	-	-	-
Urobil.	normal		
Sed.	vereinz. Plattenep. u. Leuko.	vereinz. Plattenep. u. Leuko.	vereinz. Leuko .

Blutuntersuchung

	vor Appl.	2. Tag	3. Tag
H b	80	95	83
Leuko.	6.600	10.600	8.200
Ery.	6,29	7,37	8,76
Eos.	-	-	1
Stab.	-	-	-
Seg.	40	69	54
kl.Lymph.	60	30	43
gr.Lymph.	-	-	2
Mon.	-	1	-

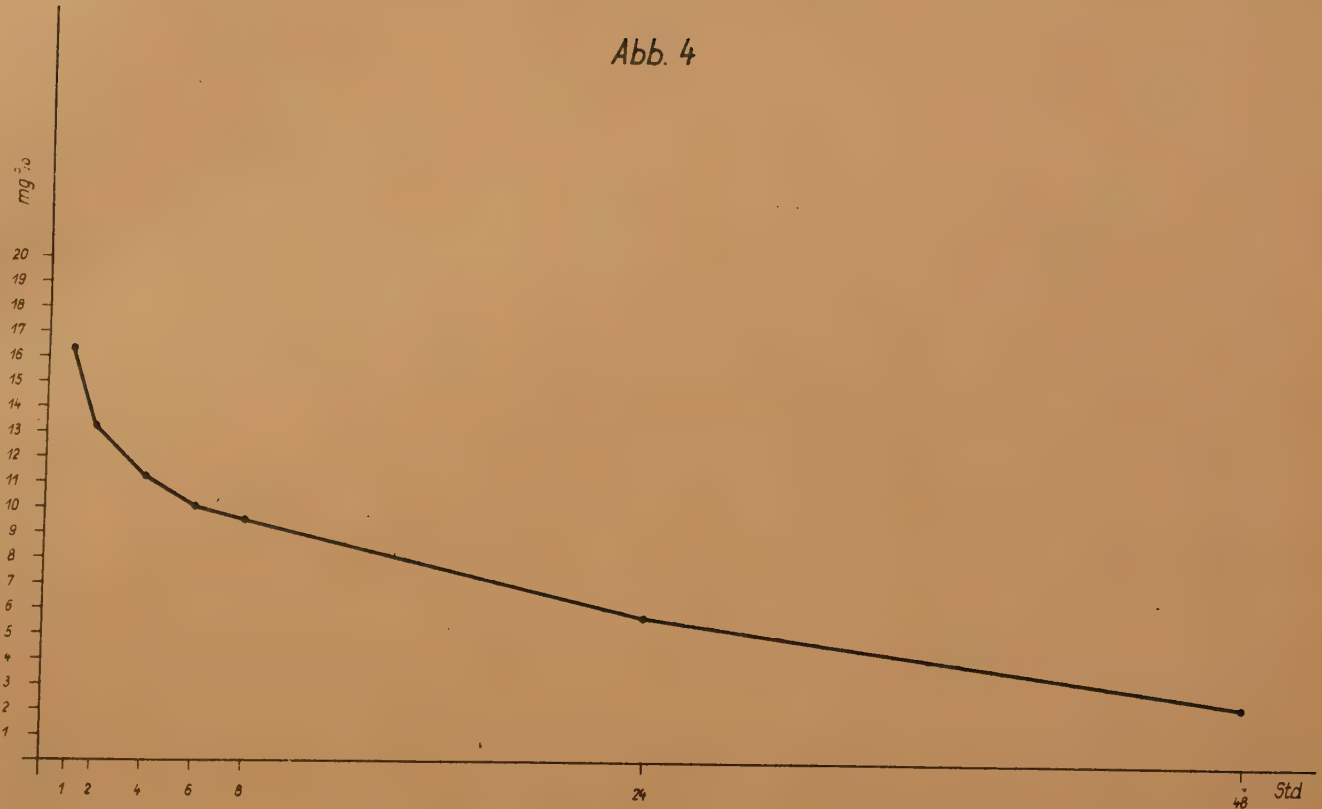
Blutspiegel:

Der Verlauf ist aus Tabelle 3 und Abbildung 4 ersichtlich.

Tabelle 3 (Blutspiegel nach einmal 0,15 g/kg Körpergewicht ENTAMID i.v.).

Zeit	mg %	Zeit	mg %
1. Stunde	16,3	8. Stunde	9,5
2. "	13,2	24. "	5,7
4. "	11,2	48. "	2,3
6. "	10,0		

Abb. 4



4. Vorversuch

Rasse: Schwarzbuntes Niederungsrind
Alter: 5 Jahre
Gewicht: 396 kg
Dosis: 0,15 g/kg Körpergewicht = 178,20 cm^3 einer 33 1/3%igen ENTAMID-Lösung intravenös.

Klinischer Befund: Vor der Applikation war das Tier klinisch gesund. Störungen des Allgemeinbefindens und der Futteraufnahme konnten während und auch nach dem Versuch nicht beobachtet werden.

Allgemeinuntersuchung

	vor Appl.	1. Tag	2. Tag	3. Tag
Temperatur	38,8	39,0	38,5	38,4
Puls	80	84	84	76
Atmung	32	28	32	32
Kot	breiig	breiig	breiig	breiig
Appetit	gut	gut	gut	gut
Allg.Bef.	ungest.	ungest.	ungest.	ungest.

Harnuntersuchung

	vor Appl.	2. Tag	3. Tag
Farbe	g e l b		
Durchs.	k l a r		
Geruch	a r o m a t i s c h		
Konsist.	w ä s s r i g		
p_H - Wert	a l k a l i s c h		
Spez.G.	1028	1016	1036
Zucker	-	-	-
Eiweiß	-	-	-
Urobil.	n o r m a l		
Sed.	vereinz. Plattenep. u. Leuko.	vereinz. Plattenep.	vereinz. Plattenep.

Blutuntersuchung

	vor Appl.	2. Tag	3. Tag
H b	67	68	75
Leuko.	8.800	14.600	13.100
Ery.	7,52	7,89	8,34
Eos.	7	11	10
Stab.	-	-	-
Seg.	31	50	32
kl.Lymph.	62	39	52
gr.Lymph.	-	-	-
Mon.	-	-	4

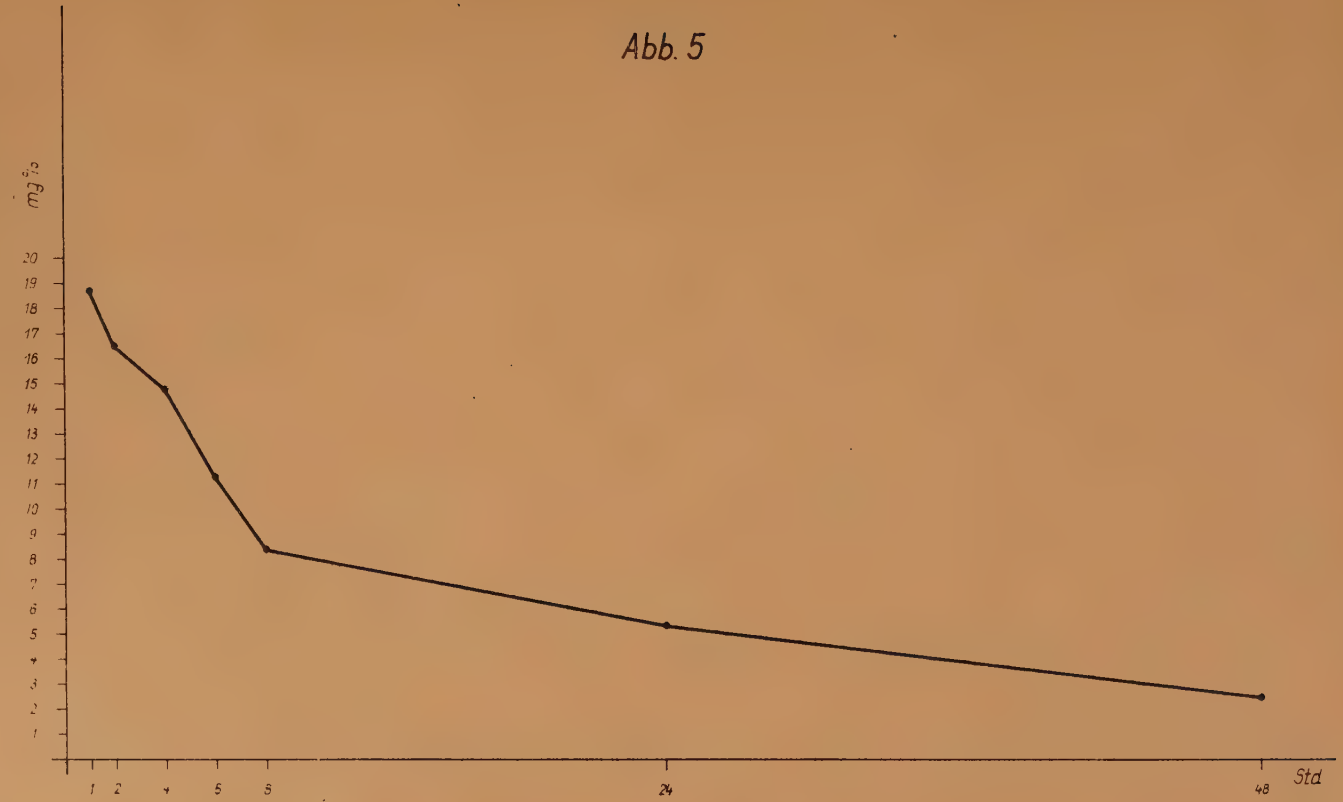
Blutspiegel:

Der Verlauf ist aus Tabelle 4 und Abbildung 5 ersichtlich.

Tabelle 4 (Blutspiegel nach einmal 0,15 g/kg Körpergewicht ENTAMID i.v.).

Zeit	mg %	Zeit	mg %
1. Stunde	18,7	8. Stunde	8,4
2. "	16,5	24. "	5,4
4. "	14,8	48. "	2,5
6. "	11,3		

Abb. 5



5. Vorversuch

Rasse: Schwarzbuntes Niederungsrind
Alter: 25 Tage
Gewicht: 61 kg
Dosis: 0,15 g/kg Körpergewicht = 27,45 cm^3 einer 33 1/3%igen ENTAMID-Lösung subkutan.

Klinischer Befund: Vor der Applikation war das Tier klinisch gesund. Störungen des Allgemeinbefindens und der Futteraufnahme konnten während und auch nach dem Versuch nicht beobachtet werden.

Allgemeinuntersuchung

	vor Appl.	1. Tag	2. Tag	3. Tag
Temperatur	39,3	39,0	39,2	39,4
Puls	104	100	108	108
Atmung	36	40	32	36
Kot	breiig	breiig	breiig	breiig
Appetit	gut	gut	gut	gut
Allg.Bef.	ungest.	ungest.	ungest.	ungest.

Harnuntersuchung

	vor Appl.	2. Tag	3. Tag
Farbe		g e l b	
Durchs.		k l a r	
Geruch		a r o m a t i s c h	
Konsist.		w ä s s r i g	
p_H - Wert		s a u e r	
Spez.G.	1018	1016	1018
Zucker	-	-	-
Eiweiß	-	-	-
Urobil.		n o r m a l	
Sed.		v e r e i n z .	
		P l ä t t e n e p . u. Leuko.	u. Leuko.

Blutuntersuchung

	vor Appl.	2. Tag
H b	65	68
Leuko.	6.780	7.050
Ery.	8,02	8,50
Eos.	1	2
Stab.	-	-
Seg.	37	30
kl.Lymph.	58	66
gr.Lymph.	4	2
Mon.	-	-

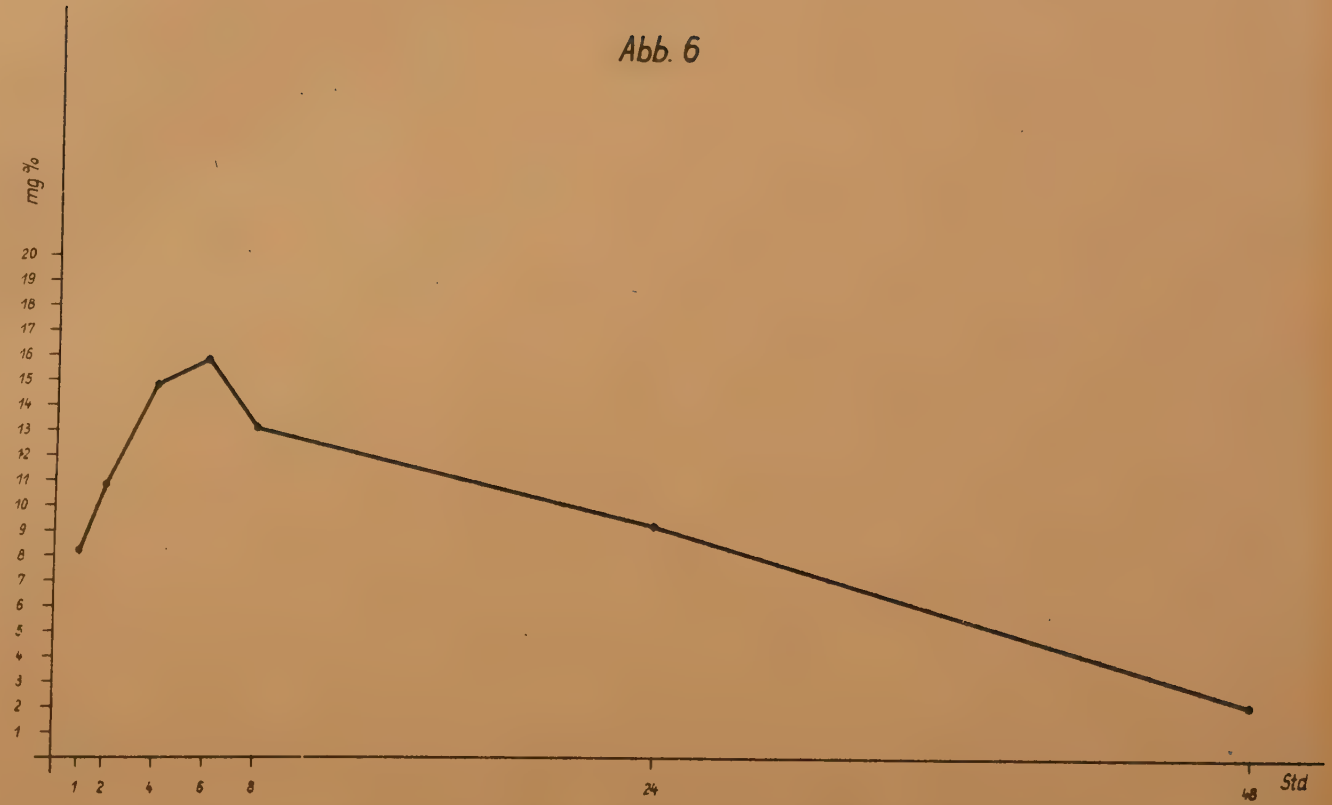
Blutspiegel:

Der Verlauf ist aus Tabelle 5 und Abbildung 6 ersichtlich.

Tabelle 5 (Blutspiegel nach einmal 0,15 g/kg Körpergewicht ENTAMID s.c.).

Zeit	mg %	Zeit	mg %
1. Stunde	8,2	8. Stunde	13,1
2. "	10,8	24. "	9,2
4. "	14,8	48. "	2,1
6. "	15,8		

Abb. 6



6. V o r v e r s u c h

Rasse: Schwarzbuntes Niederungsrind
Alter: 6 Jahre
Gewicht: 508 kg
Dosis: 0,15 g/kg Körpergewicht = 228,6 cm^3 einer 33 1/3%igen ENTAMID-Lösung subkutan.

Klinischer Befund: Vor der Applikation war das Tier klinisch gesund. Störungen des Allgemeinbefindens und der Futteraufnahme konnten während und auch nach dem Versuch nicht beobachtet werden.

Allgemeinuntersuchung

	vor Appl.	1. Tag	2. Tag	3. Tag
Temperatur	38,6	38,6	38,7	38,5
Puls	60	64	80	64
Atmung	32	24	28	28
Kot	breiig	breiig	breiig	breiig
Appetit	gut	gut	gut	gut
Allg.Bef.	ungest.	ungest.	ungest.	ungest.

Harnuntersuchung

	vor Appl.	2. Tag	3. Tag
Farbe	hellgelb	gelb	hellgelb
Durchs.	k l a r		
Geruch	a r o m a t i s c h		
Konsist.	w ä s s r i g		
p_H - Wert	a l k a l i s c h		
Spez.G.	1032	1037	1045
Zucker	-	-	-
Eiweiß	-	-	-
Urobil.	n o r m a l		
Sed.	v e r e i n z .		
	Plattenep. u. Leuko.	Plattenep.	Leuko.

Blutuntersuchung

	vor Appl.	2. Tag	3. Tag
H b	69	67	68
Leuko.	7.700	8.700	8.900
Ery.	7,38	7,41	7,79
Eos.	-	4	2
Stab.	-	-	-
Seg.	43	51	51
kl.Lymph.	57	45	47
gr.Lymph.	-	-	-
Mon.	-	-	-

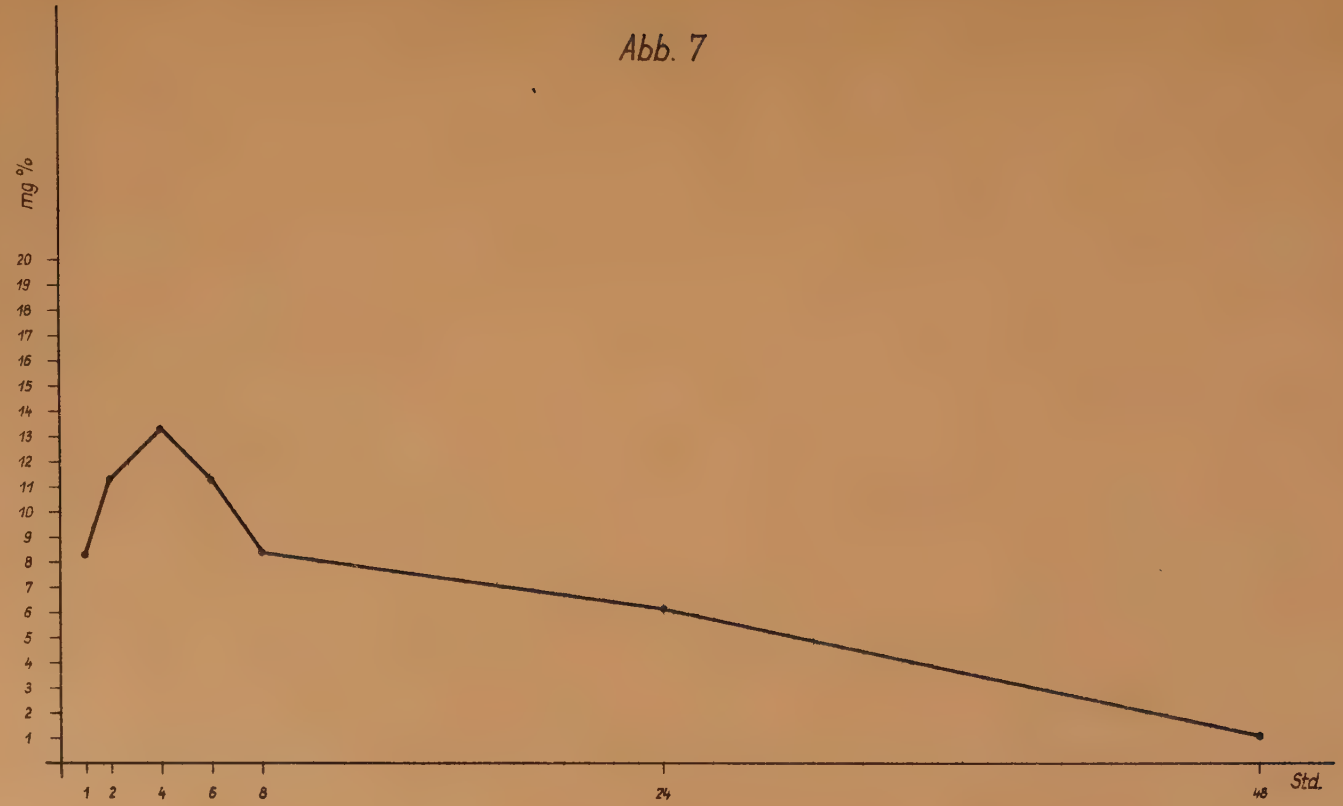
Blutspiegel:

Der Verlauf ist aus Tabelle 6 und Abbildung 7 ersichtlich.

Tabelle 6 (Blutspiegel nach einmal 0,15 g/kg Körpergewicht ENTAMID s.c.).

Zeit	mg %	Zeit	mg %
1. Stunde	8,3	8. Stunde	8,4
2. "	11,3	24. "	6,2
4. "	13,3	48. "	1,1
6. "	11,3		

Abb. 7



7. Vorversuch

Rasse: Schwarzbuntes Niederungsrind
Alter: 7 Jahre
Gewicht: 477 kg
Dosis: 0,15 g/kg Körpergewicht = 71,55 g ENTAMID-Pulver oral.

Klinischer Befund: Vor der Applikation war das Tier klinisch gesund. Störungen des Allgemeinbefindens und der Futteraufnahme konnten während und auch nach dem Versuch nicht beobachtet werden.

Allgemeinuntersuchung

	vor Appl.	1. Tag	2. Tag	3. Tag
Temperatur	38,6	38,5	38,7	38,6
Puls	76	76	72	76
Atmung	28	24	28	28
Kot	breiig	breiig	breiig	breiig
Appetit	gut	gut	gut	gut
Allg.Bef.	ungest.	ungest.	ungest.	ungest.

Harnuntersuchung

	vor Appl.	2. Tag	3. Tag
Farbe	g e l b		
Durchs.	t r ü b e		
Geruch	a r o m a t i s c h		
Konsist.	w ä s s r i g		
p_H - Wert	a l k a l i s c h		
Spez.G.	1040	1038	1040
Zucker	-	-	-
Eiweiß	++	++	+
Urobil.	n o r m a l		
Sed.	Leuko.+++ Plattenep. ++	Leuko.+++ Plattenep.+	Leuko.+ Plattenep.+

Blutuntersuchung

	vor Appl.	2. Tag	3. Tag
H b	65	68	70
Leuko.	10.800	12.500	8.500
Ery.	5,22	5,28	5,07
Eos.	8	9	8
Stab.	-	1	-
Seg.	35	36	32
kl.Lymph.	57	53	60
gr.Lymph.	-	-	-
Mon.	-	1	-

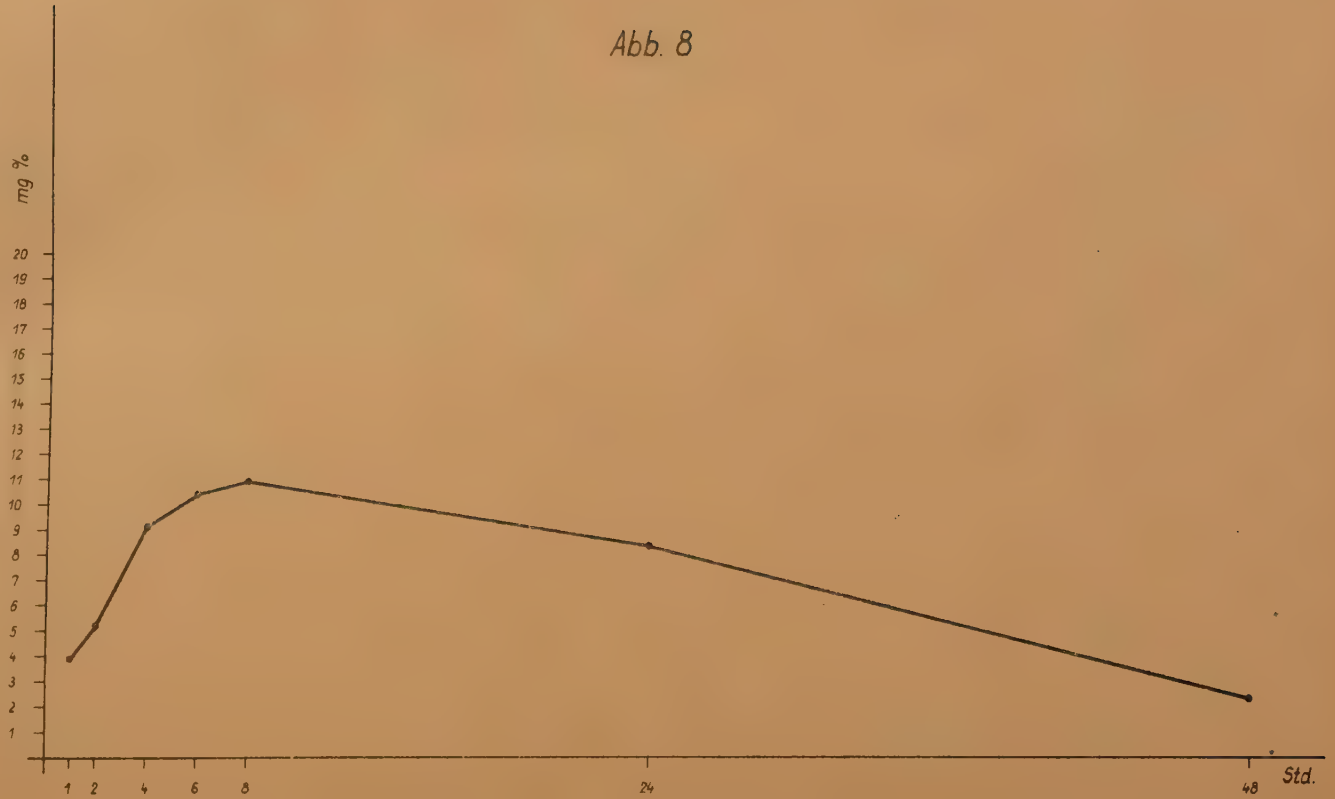
Blutspiegel:

Der Verlauf ist aus Tabelle 7 und Abbildung 8 ersichtlich.

Tabelle 7 (Blutspiegel nach einmal 0,15 g/kg Körpergewicht ENTAMID oral).

Zeit	mg %	Zeit	mg %
1. Stunde	3,9	8. Stunde	10,9
2. "	5,2	24. "	8,3
4. "	9,1	48. "	2,3
6. "	10,4		

Abb. 8



b) Hauptversuche

Aus den Vorversuchen geht hervor, daß ENTAMID sowohl als Lösung als auch als Pulver ohne jegliche Beeinflussung des Allgemeinbefindens vertragen wird. Eine intravenöse, subkutane oder orale Dosis von 0,15 g/kg Körpergewicht ist notwendig, um einen therapeutischen Blutspiegel über 24 Stunden aufrechtzuerhalten. In den folgenden Hauptversuchen soll der Blutspiegelverlauf und die Verträglichkeit bei mehrmaliger ENTAMID-Gabe untersucht werden, denn um eine therapeutische Wirkung zu erzielen, muß durch Nachdosierung der Sulfonamide der Blutspiegel für einige Tage auf der therapeutisch notwendigen Höhe gehalten werden.

Versuchsanordnung

3 Rinder	Initialdosis	1. Tag 0,15 g/kg Kpgw. intravenös
	Nachdosierung	2. u. 3. Tag je 0,1 g/kg Kpgw. intravenös
4 Rinder	Initialdosis	1. Tag 0,15 g/kg Kpgw. subkutan
	Nachdosierung	2. u. 3. Tag je 0,1 g/kg Kpgw. subkutan
2 Rinder	Initialdosis	1. Tag 0,15 g/kg Kpgw. intravenös
	Nachdosierung	2. u. 3. Tag je 0,1 g/kg Kpgw. oral
2 Rinder	Initialdosis	1. Tag 0,15 g/kg Kpgw. intravenös
	Nachdosierung	2. u. 3. Tag je 0,13 g/kg Kpgw. oral

1. Hauptversuch

Rasse: Schwarzbuntes Niederungsrind
Alter: 8 Jahre
Gewicht: 530 kg
Dosis: Initialdosis 0,15 g/kg Kpgw. = 238,5 cm^3 einer 33 1/3%igen ENTAMID-Lösung intravenös. Nachdosierung am 2. und 3. Tag je 0,1 g/kg Kpgw. = 159,0 cm^3 einer 33 1/3%igen ENTAMID-Lösung intravenös.

Klinischer Befund: Vor der Applikation war das Tier klinisch gesund. Störungen des Allgemeinbefindens und der Futteraufnahme konnten während und auch nach dem Versuch nicht beobachtet werden.

Allgemeinuntersuchung

	vor Appl.	1. Tag	2. Tag	3. Tag	4. Tag
Temperatur	38,6	38,5	38,7	38,5	38,8
Puls	64	60	60	84	80
Atmung	28	24	28	28	32
Kot	breiig	breiig	breiig	breiig	breiig
Appetit	gut	gut	gut	gut	gut
Allg.Bef.	ungest.	ungest.	ungest.	ungest.	ungest.

Harnuntersuchung

	vor Appl.	2. Tag	3. Tag	4. Tag
Farbe		g e l b		
Durchs.		k l a r		
Geruch		a r o m a t i s c h		
Konsist.		w ä s s r i g		
p_H - Wert		a l k a l i s c h		
Spez.G.	1028	1029	1030	1032
Zucker	-	-	-	-
Eiweiß	-	-	-	-
Urobil		n o r m a l		
Sed.	-	vereinz. Leuko.	vereinz. Leuko.	vereinz. Leuko.

Blutuntersuchung

	vor Appl.	2. Tag	3. Tag	4. Tag
H b	68	67	64	67
Leuko.	10.300	7.100	7.200	6.050
Ery.	6.48	5.86	6.45	6.37
Eos.	4	10	9	9
Stab.	-	-	-	-
Seg.	36	27	28	33
kl.Lymph.	57	57	53	49
gr.Lymph.	-	-	-	-
Mon.	3	6	10	9

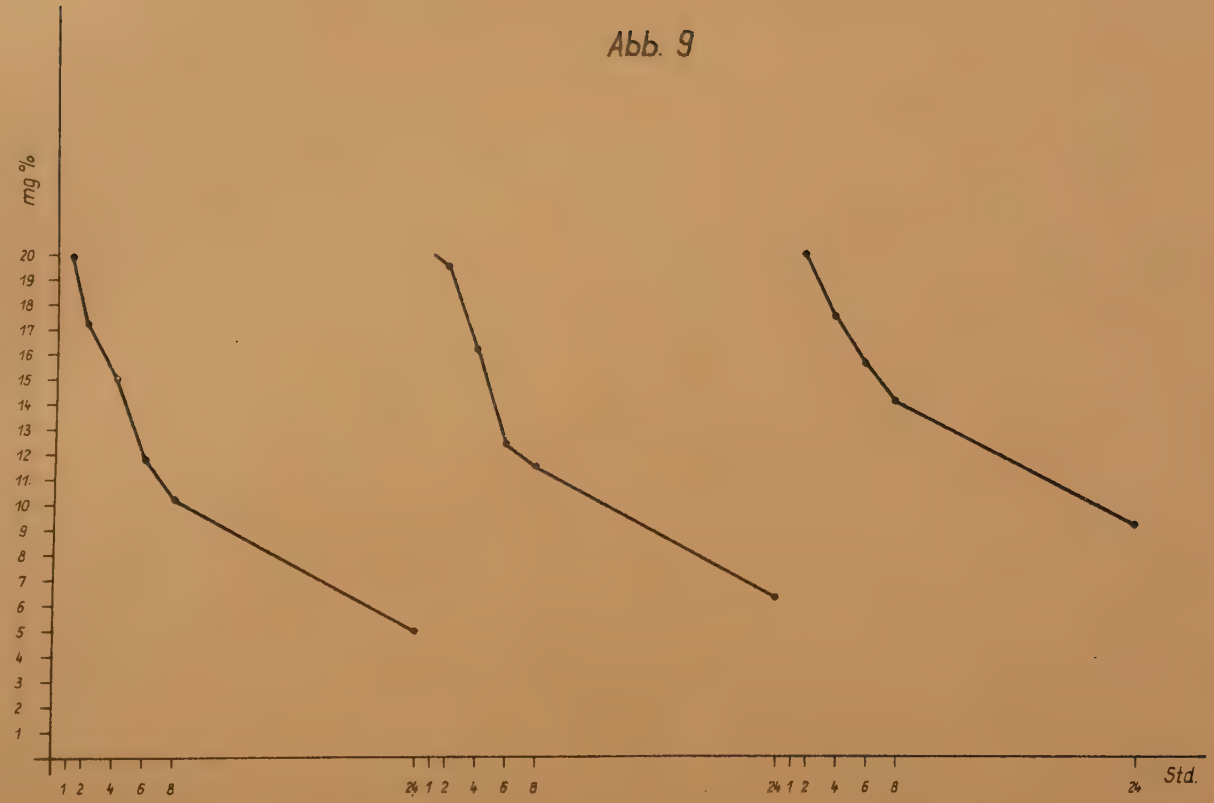
Blutspiegel:

Der Verlauf ist aus Tabelle 8 und Abbildung 9 ersichtlich.

Tabelle 8 (Blutspiegel nach einmal 0,15 g/kg Kpgw. i.v. und zweimal 0,1 g/kg Kpgw. i.v.).

1. Tag		2. Tag		3. Tag	
Zeit	mg %	Zeit	mg %	Zeit	mg %
1. Stunde	19,9	1. Stunde	-	1. Stunde	-
2. "	17,2	2. "	19,5	2. "	20,0
4. "	15,0	4. "	16,2	4. "	17,5
6. "	11,8	6. "	12,4	6. "	15,6
8. "	10,2	8. "	11,5	8. "	14,1
24. "	5,0	24. "	6,3	24. "	9,2

Abb. 9


mg %
20
19
18
17
16
15
14
13
12
11.
10
9
8
7
6
5
4
3
2
1
1 2 4 6 8
24 1 2 4 6 8
24 1 2 4 6 8
24
Std.

2. H a u p t v e r s u c h

Rasse: Rotbuntes Niederungsrind
Alter: 5 Jahre
Gewicht: 425 kg
Dosis: Initialdosis 0,15 g/kg Kpgw. = 191,25 cm^3 einer 33 1/3%igen ENTAMID-Lösung intravenös.
Nachdosierung am 2. und 3. Tag je 0,1 g/kg Kpgw. = 127,5 cm^3 einer 33 1/3%igen ENTAMID-Lösung intravenös.

Klinischer Befund: Vor der Applikation war das Tier klinisch gesund. Störungen des Allgemeinbefindens und der Futteraufnahme konnten während und auch nach dem Versuch nicht beobachtet werden.

Allgemeinuntersuchung

	vor Appl.	1. Tag	2. Tag	3. Tag	4. Tag
Temperatur	38,7	38,5	38,6	38,9	38,5
Puls	64	72	68	68	68
Atmung	24	28	24	24	28
Kot	breiig	breiig	breiig	breiig	breiig
Appetit	gut	gut	gut	gut	gut
Allg.Bef.	ungest.	ungest.	ungest.	ungest.	ungest.

Harnuntersuchung

	vor Appl.	2. Tag	3. Tag	4. Tag
Farbe		g e l b		
Durchs.		k l a r		
Geruch		a r o m a t i s c h		
Konsist.		w ä s s r i g		
p_H - Wert		a l k a l i s c h		
Spez.G.	1028	1035	1030	1032
Zucker	-	-	-	-
Eiweiß	-	-	-	-
Urobil.		n o r m a l		
Sed.	vereinz. Plattenep.	vereinz. Plattenep.	-	-

Blutuntersuchung

	vor Appl.	2. Tag	3. Tag	4. Tag
H b	64	65	58	60
Leuko.	5.700	7.350	8.850	6.000
Ery.	6,3	5,75	7,28	6,15
Eos.	4	-	6	11
Stab.	1	1	-	-
Seg.	25	40	29	12
kl.Lymph.	69	59	65	77
gr.Lymph.	1	-	-	-
Mon.	-	-	-	-

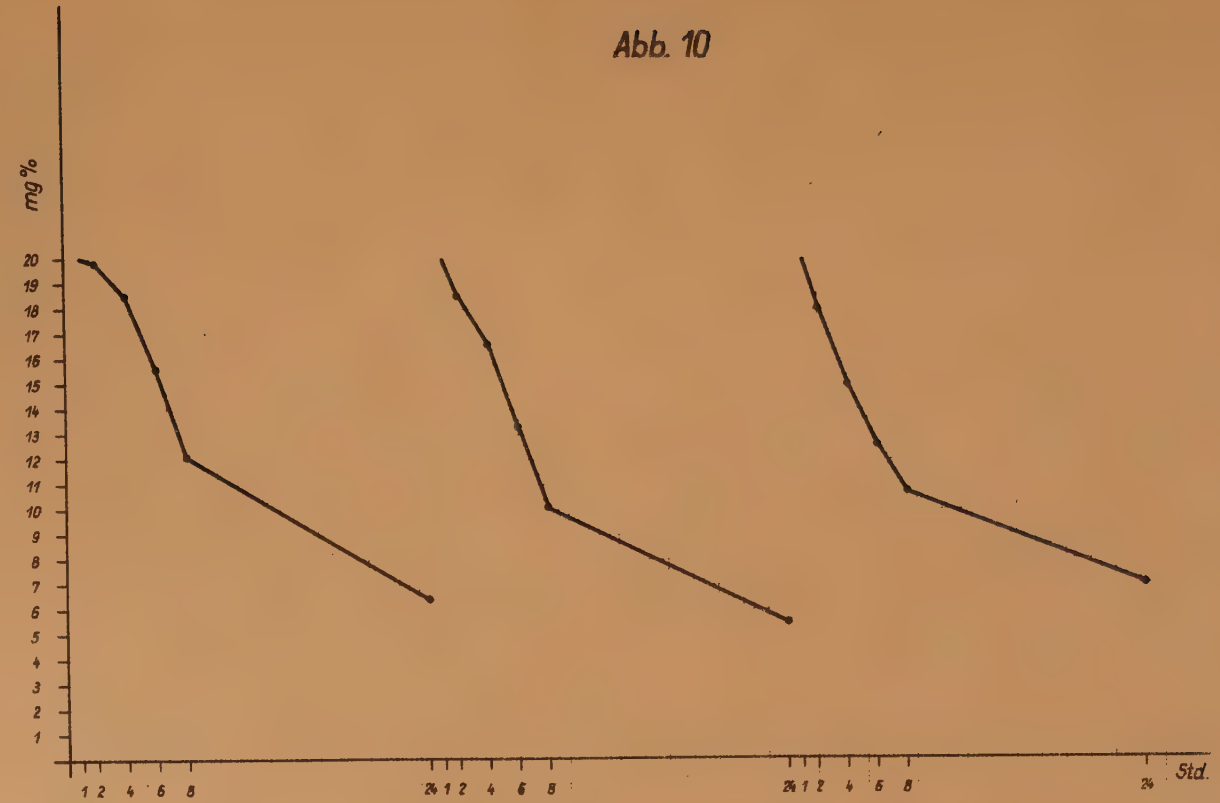
Blutspiegel:

Der Verlauf ist aus Tabelle 9 und Abbildung 10 ersichtlich.

Tabelle 9 (Blutspiegel nach einmal 0,15 g/kg Kpgw. i.v. und zweimal 0,1 g/kg Kpgw. i.v.).

1. Tag Zeit	mg %	2. Tag Zeit	mg %	3. Tag Zeit	mg %
1. Stunde	-	1. Stunde	-	1. Stunde	-
2. "	19,8	2. "	18,5	2. "	18,0
4. "	18,5	4. "	16,6	4. "	15,0
6. "	15,6	6. "	13,3	6. "	12,6
8. "	12,1	8. "	10,1	8. "	10,7
24. "	6,4	24. "	5,5	24. "	7,0

Abb. 10


mg %
20
19
18
17
16
15
14
13
12
11
10
9
8
7
6
5
4
3
2
1
1 2 4 6 8
24 1 2 4 6 8
24 1 2 4 6 8
24
Std.

3. Hauptversuch

Rasse: Simmentaler
Alter: 8 Jahre
Gewicht: 622 kg
Dosis: Initialdosis 0,15 g/kg Kpgw. = 279,9 cm^3 einer 33 1/3%igen ENTAMID-Lösung intravenös. Nachdosierung am 2. und 3. Tag je 0,1 g/kg Kpgw. = 186,6 cm^3 einer 33 1/3%igen ENTAMID-Lösung intravenös.

Klinischer Befund: Vor der Applikation war das Tier klinisch gesund. Störungen des Allgemeinbefindens und der Futteraufnahme konnten während und auch nach dem Versuch nicht beobachtet werden.

Allgemeinuntersuchung

	vor Appl.	1. Tag	2. Tag	3. Tag	4. Tag
Temperatur	38,7	38,7	38,8	38,7	38,8
Puls	68	68	64	68	72
Atmung	28	24	24	28	20
Kot	breiig	breiig	breiig	breiig	breiig
Appetit	gut	gut	gut	gut	gut
Allg.Bef.	ungest.	ungest.	ungest.	ungest.	ungest.

Harnuntersuchung

	vor Appl.	2. Tag	3. Tag	4. Tag
Farbe		g e l b		
Durchs.		k l a r		
Geruch		a r o m a t i s c h		
Konsist.		w ä s s r i g		
p_H - Wert		a l k a l i s c h		
Spez.G.	1030	1038	1032	1035
Zucker	-	-	-	-
Eiweiß	-	-	-	-
Urobil.		n o r m a l		
Sed.	Leuko.+ Tripelph.	-	Tripelph.	Tripelph.

Blutuntersuchung

	vor Appl.	2. Tag	3. Tag	4. Tag
H b	64	65	62	68
Leuko.	7.100	8.600	9.200	5.200
Ery.	6,58	6,85	6,90	7,17
Eos.	6	-	-	4
Stab.	1	-	-	2
Seg.	30	-	-	29
kl.Lymph.	62	-	-	65
gr.Lymph.	-	-	-	-
Mon.	1	-	-	-

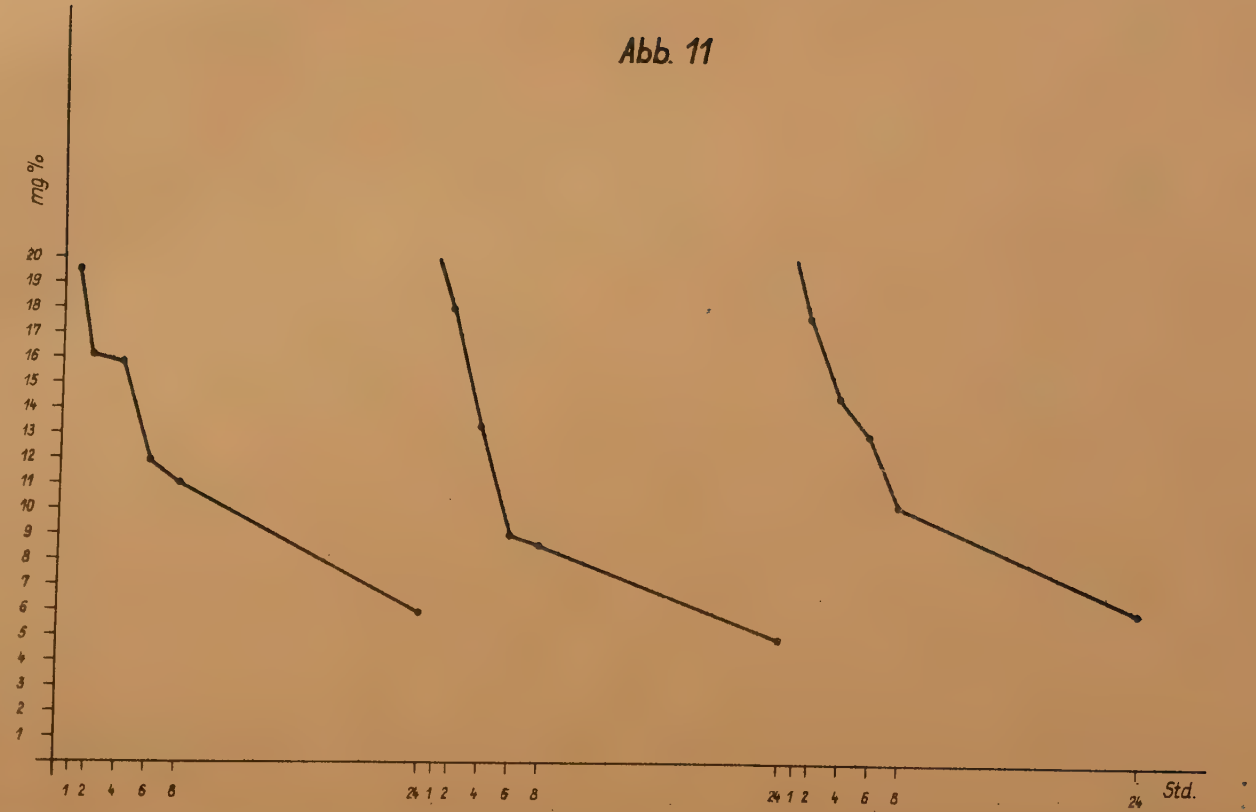
Blutspiegel:

Der Verlauf ist aus Tabelle 10 und Abbildung 11 ersichtlich.

Tabelle 10 (Blutspiegel nach einmal 0,15 g/kg Kpgw. i.v. und zweimal 0,1 g/kg Kpgw. i.v.).

1. Tag		2. Tag		3. Tag	
Zeit	mg %	Zeit	mg %	Zeit	mg %
1. Stunde	19,5	1. Stunde	-	1. Stunde	-
2. "	16,1	2. "	18,0	2. "	17,7
4. "	15,8	4. "	13,3	4. "	14,5
6. "	11,9	6. "	9,0	6. "	13,0
8. "	11,0	8. "	8,6	8. "	10,2
24. "	5,9	24. "	4,9	24. "	6,0

Abb. 11


mg %
20
19
18
17
16
15
14
13
12
11
10
9
8
7
6
5
4
3
2
1
1 2 4 6 8
24 1 2 4 6 8
24 1 2 4 6 8
24
Std.

4. Hauptversuch

Rasse: Rotbuntes Niederungsrind
Alter: 6 Jahre
Gewicht: 493 kg
Dosis: Initialdosis 0,15 g/kg Kpgw. = 221,85 cm^3 einer 33 1/3%igen ENTAMID-Lösung subkutan.
Nachdosierung am 2. und 3. Tag je 0,1 g/kg Kpgw. = 147,9 cm^3 einer 33 1/3%igen ENTAMID-Lösung subkutan.

Klinischer Befund: Vor der Applikation war das Tier klinisch gesund. Störungen des Allgemeinbefindens und der Futteraufnahme konnten während und auch nach dem Versuch nicht beobachtet werden.

Allgemeinuntersuchung

	vor Appl.	1. Tag	2. Tag	3. Tag	4. Tag
Temperatur	38,9	38,8	38,9	38,6	38,8
Puls	60	68	64	64	72
Atmung	28	28	24	32	28
Kot	breiig	breiig	breiig	breiig	breiig
Appetit	gut	gut	gut	gut	gut
Allg.Bef.	ungest.	ungest.	ungest.	ungest.	ungest.

Harnuntersuchung

	vor Appl.	2. Tag	3. Tag	4. Tag
Farbe		gelb		
Durchs.		klar		
Geruch		aromatisch		
Konsist.		wässrig		
p_H - Wert		alkalisch		
Spez.G.	1026	1031	1030	1032
Zucker	-	-	-	-
Eiweiß	-	-	-	-
Urobil.		normal		
Sed.	Tripelph.	-	-	Tripelph.

Blutuntersuchung

	vor Appl.	2. Tag	3. Tag	4. Tag
H b	68	68	64	68
Leuko.	7.700	7.700	11.550	9.550
Ery.	6,04	8,66	7,61	7,42
Eos.	4	7	3	8
Stab.	3	1	1	3
Seg.	34	22	29	27
kl.Lymph.	59	69	67	62
gr.Lymph.	-	1	-	-
Mon.	-	-	-	-

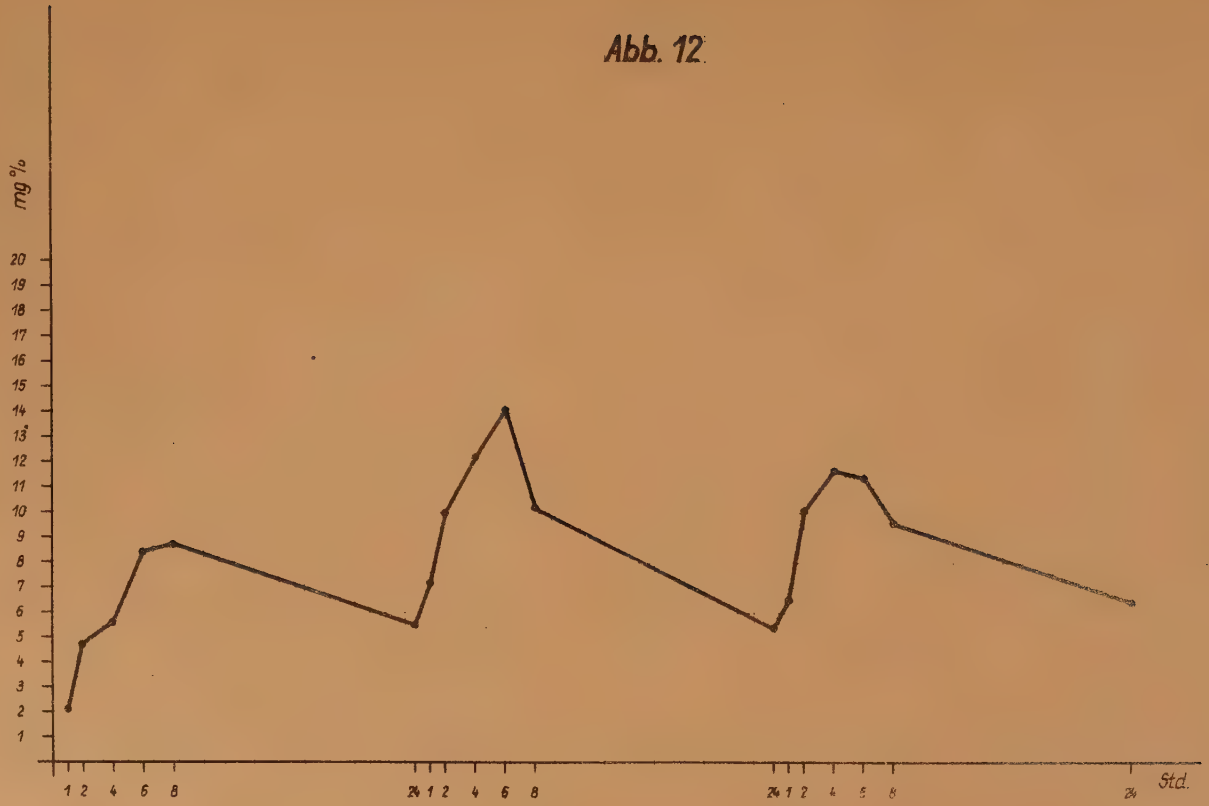
Blutspiegel:

Der Verlauf ist aus Tabelle 11 und Abbildung 12 ersichtlich.

Tabelle 11 (Blutspiegel nach einmal 0,15 g/kg Kpgw. s.c. und zweimal 0,1 g/kg Kpgw. s.c.).

1. Tag		2. Tag		3. Tag	
Zeit	mg %	Zeit	mg %	Zeit	mg %
1. Stunde	2,1	1. Stunde	7,2	1. Stunde	6,5
2. "	4,7	2. "	10,0	2. "	10,1
4. "	5,6	4. "	12,2	4. "	11,7
6. "	8,4	6. "	14,1	6. "	11,4
8. "	8,7	8. "	10,2	8. "	9,6
24. "	5,5	24. "	5,4	24. "	6,4

Abb. 12


mg %
20
19
18
17
16
15
14
13
12
11
10
9
8
7
6
5
4
3
2
1
1 2 4 6 8
24 1 2 4 6 8
24 1 2 4 6 8
24
Std.

5. Hauptversuch

Rasse: Schwarzbuntes Niederungsrind
Alter: 26 Tage
Gewicht: 57 kg
Dosis: Initialdosis 0,15 g/kg Kpgw. = 25,65 cm^3 einer 33 1/3%igen ENTAMID-Lösung subkutan.
Nachdosierung am 2. und 3. Tag je 0,1 g/kg Kpgw. = 17,1 cm^3 einer 33 1/3%igen ENTAMID-Lösung subkutan.

Klinischer Befund: Vor der Applikation war das Tier klinisch gesund. Störungen des Allgemeinbefindens und der Futteraufnahme konnten während und auch nach dem Versuch nicht beobachtet werden.

Allgemeinuntersuchung

	vor Appl.	1. Tag	2. Tag	3. Tag	4. Tag
Temperatur	38,9	38,8	39,0	38,9	38,9
Puls	100	108	104	104	112
Atmung	52	48	48	52	52
Kot	breiig	breiig	breiig	breiig	breiig
Appetit	gut	gut	gut	gut	gut
Allg.Bef.	ungest.	ungest.	ungest.	ungest.	ungest.

Harnuntersuchung

	vor Appl.	2. Tag	3. Tag	4. Tag
Farbe	schwachgelb	gelblich	gelblich	gelblich
Durchs.	k l a r			
Geruch	f a s t g e r u c h l o s			
Konsist.	w ä s s r i g			
p_H - Wert	s a u e r			
Spez.G.	1006	1005	1008	1003
Zucker	-	-	-	-
Eiweiß	-	-	-	-
Urobil.	normal	vermindert	vermindert	vermindert
Sed.	-	-	-	-

Blutuntersuchung

	vor Appl.	2. Tag	3. Tag	4. Tag
H b	65	60	62	58
Leuko.	5.800	8.300	7.600	11.700
Ery.	7,64	8,50	8,13	8,23
Eos.	-	1	1	-
Stab.	4	-	2	-
Seg.	60	46	37	38
kl.Lymph.	36	53	60	62
gr.Lymph.	-	-	-	-
Mon.	-	-	-	-

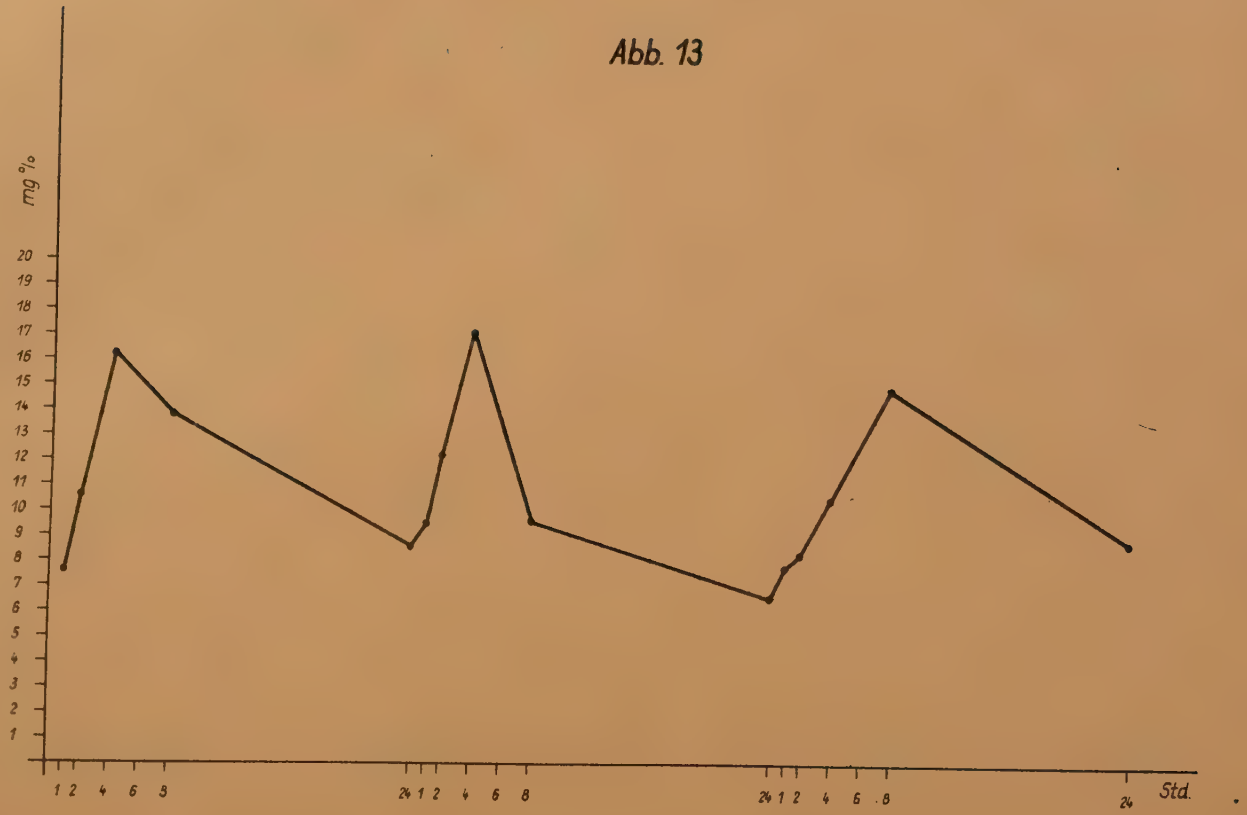
Blutspiegel:

Der Verlauf ist aus Tabelle 12 und Abbildung 13 ersichtlich.

Tabelle 12 (Blutspiegel nach einmal 0,15 g/kg Kpgw. s.c. und zweimal 0,1 g/kg Kpgw. s.c.).

1. Tag		2. Tag		3. Tag	
Zeit	mg %	Zeit	mg %	Zeit	mg %
1. Stunde	7,6	1. Stunde	9,5	1. Stunde	7,8
2. "	10,6	2. "	12,2	2. "	8,3
4. "	16,2	4. "	17,1	4. "	10,5
8. "	13,8	8. "	9,6	8. "	14,9
24. "	8,6	24. "	6,6	24. "	8,8

Abb. 13


mg %
20
19
18
17
16
15
14
13
12
11
10
9
8
7
6
5
4
3
2
1
1 2 4 6 8
24 1 2 4 6 8
24 1 2 4 6 8
24
Std.

6. Hauptversuch

Rasse: Schwarzbuntes Niederungsrind
Alter: 7 Wochen
Gewicht: 90 kg
Dosis: Initialdosis 0,15 g/kg Kpgw. = 40,5 cm^3 einer 33 1/3%igen ENTAMID-Lösung subkutan. Nachdosierung am 2. und 3. Tag je 0,1 g/kg Kpgw. = 27 cm^3 einer 33 1/3%igen ENTAMID-Lösung subkutan.

Klinischer Befund: Vor der Applikation war das Tier klinisch gesund. Störungen des Allgemeinbefindens und der Futteraufnahme konnten während und auch nach dem Versuch nicht beobachtet werden.

Allgemeinuntersuchung

	vor Appl.	1. Tag	2. Tag	3. Tag	4. Tag
Temperatur	39,2	39,3	39,9	39,0	39,1
Puls	120	88	120	100	104
Atmung	48	48	52	44	48
Kot	breiig	breiig	breiig	breiig	breiig
Appetit	gut	gut	gut	gut	gut
Allg.Bef.	ungest.	ungest.	ungest.	ungest.	ungest.

Harnuntersuchung

	vor Appl.	2. Tag	3. Tag	4. Tag
Farbe	schwach gelb			
Durchs.	klar			
Geruch	fast geruchlos			
Konsist.	wässrig			
p_H - Wert	sauer			
Spez.G.	1008	1003	1006	1007
Zucker	-	-	-	-
Eiweiß	-	-	-	
Urobil.	normal	vermindert	vermindert	vermindert
Sed.	-	-	-	

Blutuntersuchung

	vor Appl.	2. Tag	3. Tag	4. Tag
H b	71	65	60	58
Leuko.	10.900	12.800	8.200	9.900
Ery.	9,52	8,41	8,09	10,82
Eos.	4	4	9	6
Stab.	-	2	-	-
Seg.	40	58	45	52
kl.Lymph.	56	36	46	42
gr.Lymph.	-	-	-	-
Mon.	-	-	-	-

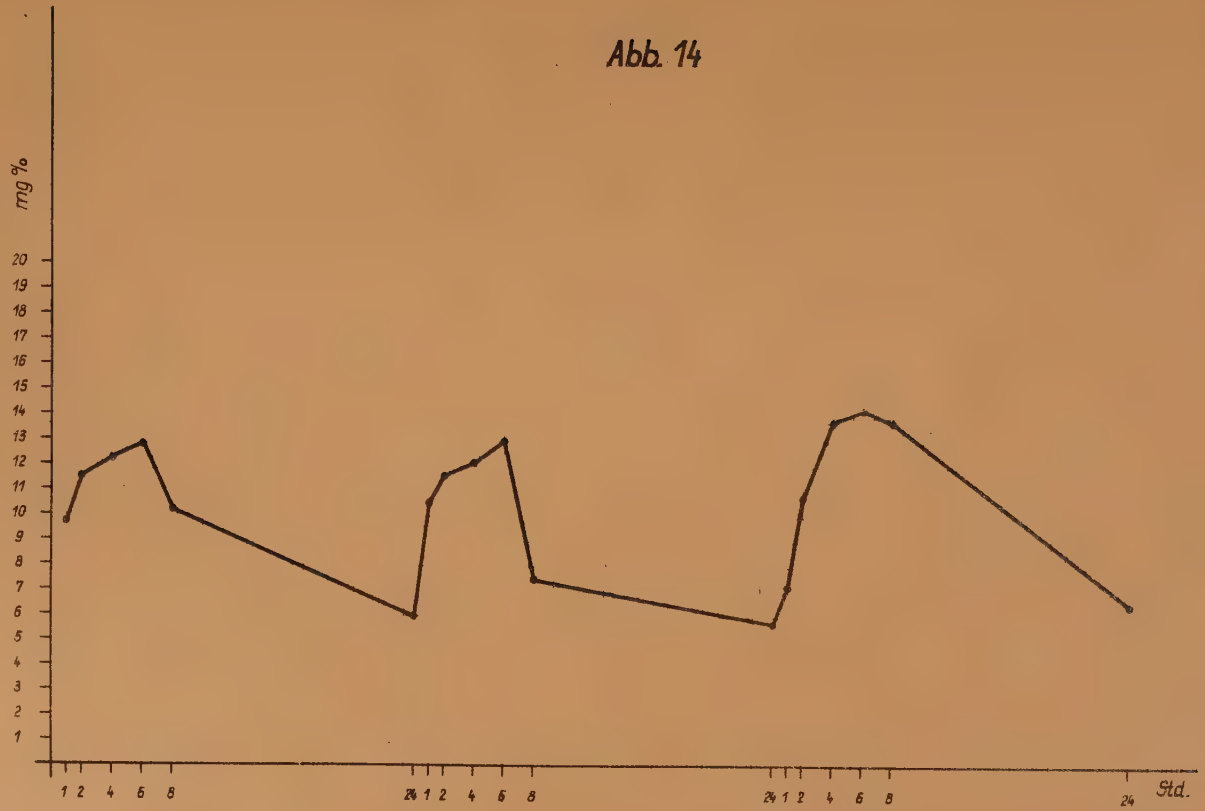
Blutspiegel:

Der Verlauf ist aus Tabelle 13 und Abbildung 14 ersichtlich.

Tabelle 13 (Blutspiegel nach einmal 0,15 g/kg Kpgw. s.c. und zweimal 0,1 g/kg Kpgw. s.c.).

1. Tag		2. Tag		3. Tag	
Zeit	mg %	Zeit	mg %	Zeit	mg %
1. Stunde	9,7	1. Stunde	10,5	1. Stunde	7,2
2. "	11,5	2. "	11,6	2. "	10,8
4. "	12,2	4. "	12,1	4. "	13,8
6. "	12,8	6. "	13,0	6. "	14,3
8. "	10,2	8. "	7,5	8. "	13,8
24. "	6,0	24. "	5,7	24. "	6,5

Abb. 14


mg %
20
19
18
17
16
15
14
13
12
11
10
9
8
7
6
5
4
3
2
1
1 2 4 6 8
24 1 2 4 6 8
24 1 2 4 6 8
24
Std.

7. Hauptversuch

Rasse: Schwarzbuntes Niederungsrind
Alter: 8 Wochen
Gewicht: 104 kg
Dosis: Initialdosis 0,15 g/kg Kpgw. = 46,8 cm^3 einer 33 1/3%igen ENTAMID-Lösung subkutan. Nachdosierung am 2. und 3. Tag je 0,1 g/kg Kpgw. = 31,2 cm^3 einer 33 1/3%igen ENTAMID-Lösung subkutan.

Klinischer Befund: Vor der Applikation war das Tier klinisch gesund. Störungen des Allgemeinbefindens und der Futteraufnahme konnten während und auch nach dem Versuch nicht beobachtet werden.

Allgemeinuntersuchung

	vor Appl.	1. Tag	2. Tag	3. Tag	4. Tag
Temperatur	38,5	38,8	38,8	38,6	38,8
Puls	96	100	92	104	96
Atmung	40	40	40	44	40
Kot	breiig	breiig	breiig	breiig	breiig
Appetit	gut	gut	gut	gut	gut
Allg.Bef.	ungest.	ungest.	ungest.	ungest.	ungest.

Harnuntersuchung

	vor Appl.	2. Tag	3. Tag	4. Tag
Farbe	schwachgelb	gelblich	schwachgelb	schwachgelb
Durchs.		k l a r		
Geruch		g e r u c h l o s		
Konsist.		w ä s s r i g		
p_H - Wert		s a u e r		
Spez.G.	1002	1007	1001	1002
Zucker	-	-	-	-
Eiweiß	-	-	-	-
Urobil.	normal	normal	vermindert	vermindert
Sed.	vereinz. Plattenep.	-	-	-

Blutuntersuchung

	vor Appl.	2. Tag	3. Tag	4. Tag
H b	70	63	65	65
Leuko.	9.700	11.000	9.700	6.600
Ery.	9,87	11,73	13,65	13,86
Eos.	5	11	3	9
Stab.	-	-	-	-
Seg.	25	36	48	41
kl.Lymph.	69	53	48	48
gr.Lymph.	-	-	1	-
Mon.	1	-	-	2

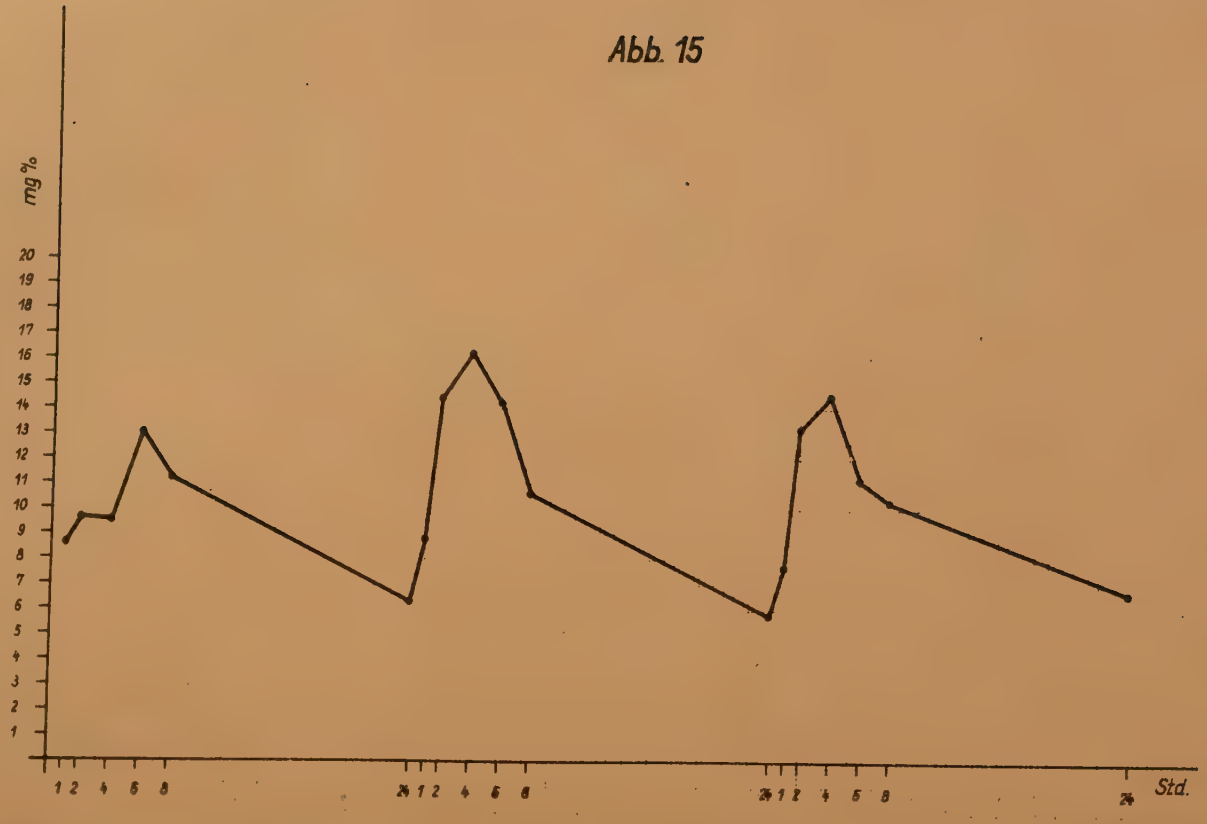
Blutspiegel:

Der Verlauf ist aus Tabelle 14 und Abbildung 15 ersichtlich.

Tabelle 14 (Blutspiegel nach einmal 0,15 g/kg Kpgw. s.c. und zweimal 0,1 g/kg Kpgw. s.c.).

1. Tag		2. Tag		3. Tag	
Zeit	mg %	Zeit	mg %	Zeit	mg %
1. Stunde	8,6	1. Stunde	8,8	1. Stunde	7,7
2. "	9,6	2. "	14,4	2. "	13,2
4. "	10,0	4. "	16,2	4. "	14,5
6. "	13,0	6. "	14,2	6. "	11,2
8. "	11,2	8. "	10,6	8. "	10,3
24. "	6,3	24. "	5,8	24. "	6,7

Abb. 15


mg %
20
19
18
17
16
15
14
13
12
11
10
9
8
7
6
5
4
3
2
1
1 2 4 6 8
24 1 2 4 6 8
24 1 2 4 6 8
24
Std.

8. Hauptversuch

Rasse: Simmentaler
Alter: 6 Jahre
Gewicht: 489 kg
Dosis: Initialdosis 0,15 g/kg Kpgw. = 220,05 cm^3 einer 33 1/3%igen ENTAMID-Lösung intravenös.
Nachdosierung am 2. und 3. Tag je 0,1 g/kg Kpgw. = 48,9 g ENTAMID-Pulver oral.

Klinischer Befund: Vor der Applikation war das Tier klinisch gesund. Störungen des Allgemeinbefindens und der Futteraufnahme konnten während und auch nach dem Versuch nicht beobachtet werden.

Allgemeinuntersuchung

	vor Appl.	1. Tag	2. Tag	3. Tag	4. Tag
Temperatur	38,7	38,6	38,7	38,7	38,8
Puls	68	72	72	64	68
Atmung	24	24	20	28	24
Kot	breiig	breiig	breiig	breiig	breiig
Appetit	gut	gut	gut	gut	gut
Allg.Bef.	ungest.	ungest.	ungest.	ungest.	ungest.

Harnuntersuchung

	vor Appl.	2. Tag	3. Tag	4. Tag
Farbe		goldgelb		
Durchs.		klar		
Geruch		aromatisch		
Konsist.		wässrig		
p_H - Wert		alkalisch		
Spez.G.	1028	1030	1035	1030
Zucker	-	-	-	-
Eiweiß	-	-	-	-
Urobil.		normal		
Sed.	Tripelph. vereinz. Plattenep.	-	-	Tripelph. vereinz. Leuko.

Blutuntersuchung

	vor Appl.	2. Tag	3. Tag	4. Tag
H b	68	75	70	60
Leuko.	6.950	8.000	8.000	5.800
Ery.	5,83	5,4	5,1	5,2
Eos.	2	8	1	2
Stab.	4	3	1	-
Seg.	56	53	37	43
kl.Lymph.	38	36	60	54
gr.Lymph.	-	-	1	1
Mon.	-	-	-	-

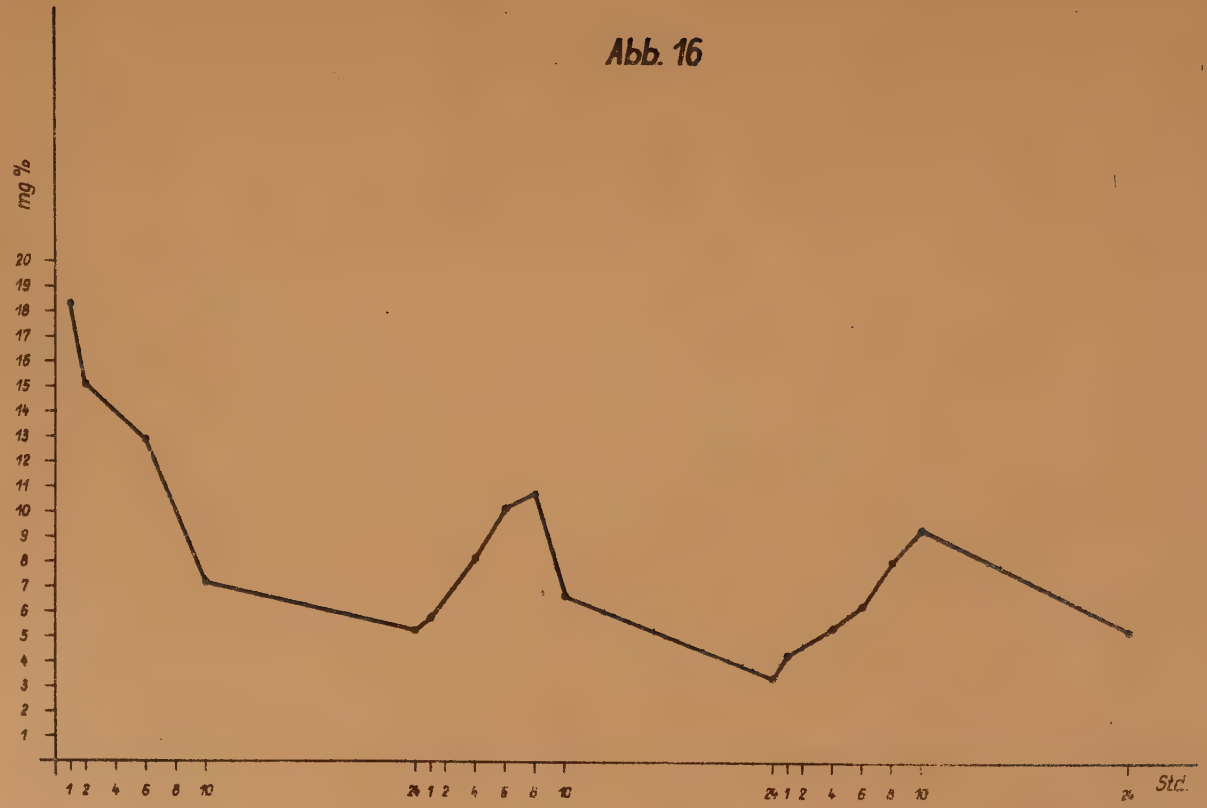
Blutspiegel:

Der Verlauf ist aus Tabelle 15 und Abbildung 16 ersichtlich.

Tabelle 15 (Blutspiegel nach einmal 0,15 g/kg Kpgw. i.v. und zweimal 0,1 g/kg Kpgw. oral).

1. Tag		2. Tag		3. Tag	
Zeit	mg %	Zeit	mg %	Zeit	mg %
1. Stunde	18,5	1. Stunde	5,8	1. Stunde	4,3
2. "	15,1	4. "	8,2	4. "	5,4
6. "	12,9	6. "	10,2	6. "	6,3
10. "	7,2	8. "	10,8	8. "	8,1
24. "	5,3	10. "	6,7	10. "	9,4
		24. "	3,4	24. "	5,3

Abb. 16


mg %
20
19
18
17
16
15
14
13
12
11
10
9
8
7
6
5
4
3
2
1
1 2 4 6 8 10
24 1 2 4 6 8 10
24 1 2 4 6 8 10
24
Std.

9. Hauptversuch

Rasse: Simmentaler
Alter: 4 Jahre
Gewicht: 352 kg
Dosis: Initialdosis 0,15 g/kg Kpgw. = 158,4 cm^3 einer 33 1/3%igen ENTAMID-Lösung intravenös. Nachdosierung am 2. und 3. Tag je 0,1 g/kg Kpgw. = 35,2 g ENTAMID-Pulver oral.

Klinischer Befund: Vor der Applikation war das Tier klinisch gesund. Störungen des Allgemeinbefindens und der Futteraufnahme konnten während und auch nach dem Versuch nicht beobachtet werden.

Allgemeinuntersuchung

	vor Appl.	1. Tag	2. Tag	3. Tag	4. Tag
Temperatur	38,7	38,6	38,8	38,5	38,6
Puls	64	64	60	68	64
Atmung	24	28	24	32	24
Kot	breiig	breiig	breiig	breiig	breiig
Appetit	gut	gut	gut	gut	gut
Allg.Bef.	ungest.	ungest.	ungest.	ungest.	ungest.

Harnuntersuchung

	vor Appl.	2. Tag	3. Tag	4. Tag
Farbe		goldgelb		
Durchs.		klar		
Geruch		aromatisch		
Konsist.		wässrig		
p_H - Wert		alkalisch		
Spez.G.	1032	1030	1035	1037
Zucker	-	-	-	-
Eiweiß	-	-	-	-
Urobil.		normal		
Sed.	vereinz. Leuko.	vereinz. Leuko.	-	-

Blutuntersuchung

	vor Appl.	2. Tag	3. Tag	4. Tag
H b	70	69	64	70
Leuko	5.200	5.500	5.000	4.500
Ery.	7,15	6,36	6,27	5,18
Eos.	8	1	2	6
Stab.	-	2	4	4
Seg.	24	24	21	29
kl.Lymph.	68	71	67	61
gr.Lymph.	-	2	5	-
Mon.	-	-	1	-

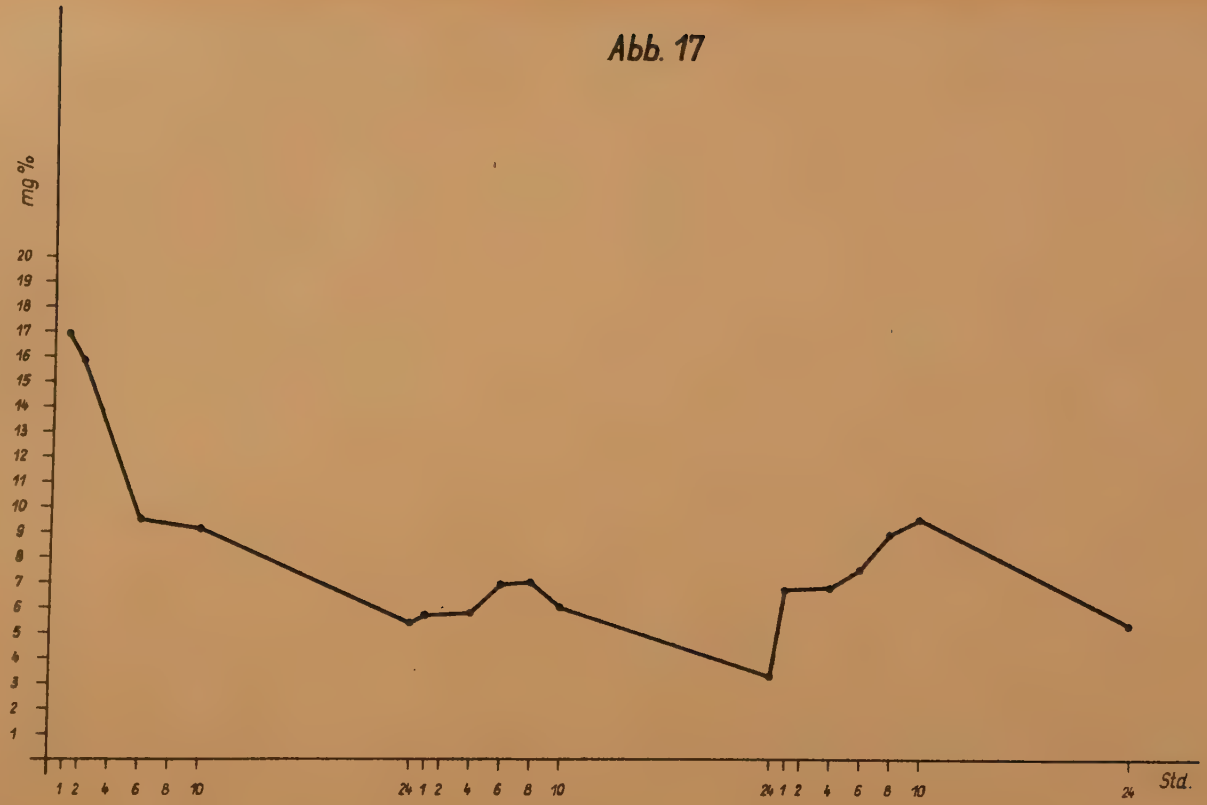
Blutspiegel:

Der Verlauf ist aus Tabelle 16 und Abbildung 17 ersichtlich.

Tabelle 16 (Blutspiegel nach einmal 0,15 g/kg Kpgw. i.v. und zweimal 0,1 g/kg Kpgw. oral).

1. Tag		2. Tag		3. Tag	
Zeit	mg %	Zeit	mg %	Zeit	mg %
1. Stunde	16,9	1. Stunde	5,7	1. Stunde	6,7
2. "	15,8	4. "	5,8	4. "	6,8
6. "	9,5	6. "	6,9	6. "	7,5
10. "	9,1	8. "	7,0	8. "	8,9
24. "	5,4	10. "	6,0	10. "	9,5
		24. "	3,3	24. "	5,3

Abb. 17


mg %
20
19
18
17
16
15
14
13
12
11
10
9
8
7
6
5
4
3
2
1
1 2 4 6 8 10 24 1 2 4 6 8 10 24 1 2 4 6 8 10 24
Std.

10. Hauptversuch

Rasse: Simmentaler
Alter: 6 Jahre
Gewicht: 443 kg
Dosis: Initialdosis 0,15 g/kg Kpgw. = 199,35 cm^3 einer 33 1/3%igen ENTAMID-Lösung intravenös. Nachdosierung am 2. und 3. Tag je 0,13 g/kg Kpgw. = 57,59 g ENTAMID-Pulver oral.

Klinischer Befund: Vor der Applikation war das Tier klinisch gesund. Störungen des Allgemeinbefindens und der Futteraufnahme konnten während und auch nach dem Versuch nicht beobachtet werden.

Allgemeinuntersuchung

	vor Appl.	1. Tag	2. Tag	3. Tag	4. Tag
Temperatur	38,5	38,4	38,7	38,9	38,7
Puls	68	68	64	68	68
Atmung	28	24	24	24	28
Kot	breiig	breiig	breiig	breiig	breiig
Appetit	gut	gut	gut	gut	gut
Allg.Bef.	ungest.	ungest.	ungest.	ungest.	ungest.

Harnuntersuchung

	vor Appl.	2. Tag	3. Tag	4. Tag
Farbe		goldgelb		
Durchs.		klar		
Geruch		aromatisch		
Konsist.		wässrig		
p_H - Wert		alkalisch		
Spez.G.	1036	1035	1035	1036
Zucker	-	-	-	-
Eiweiß	-	-	-	-
Urobil.		normal		
Sed.	vereinz. Plattenep.	vereinz. Plattenep.	vereinz. Leuko.	vereinz. Plattenep.

Blutuntersuchung

	vor Appl.	2. Tag	3. Tag	4. Tag
H b	70	78	73	71
Leuko.	5.700	5.000	4.400	4.300
Ery.	7,06	7,2	6,75	6,66
Eos.	2	2	-	2
Stab.	-	-	2	2
Seg.	17	15	18	33
kl.Lymph.	78	77	74	62
gr.Lymph.	2	6	3	1
Mon.	1	-	3	-

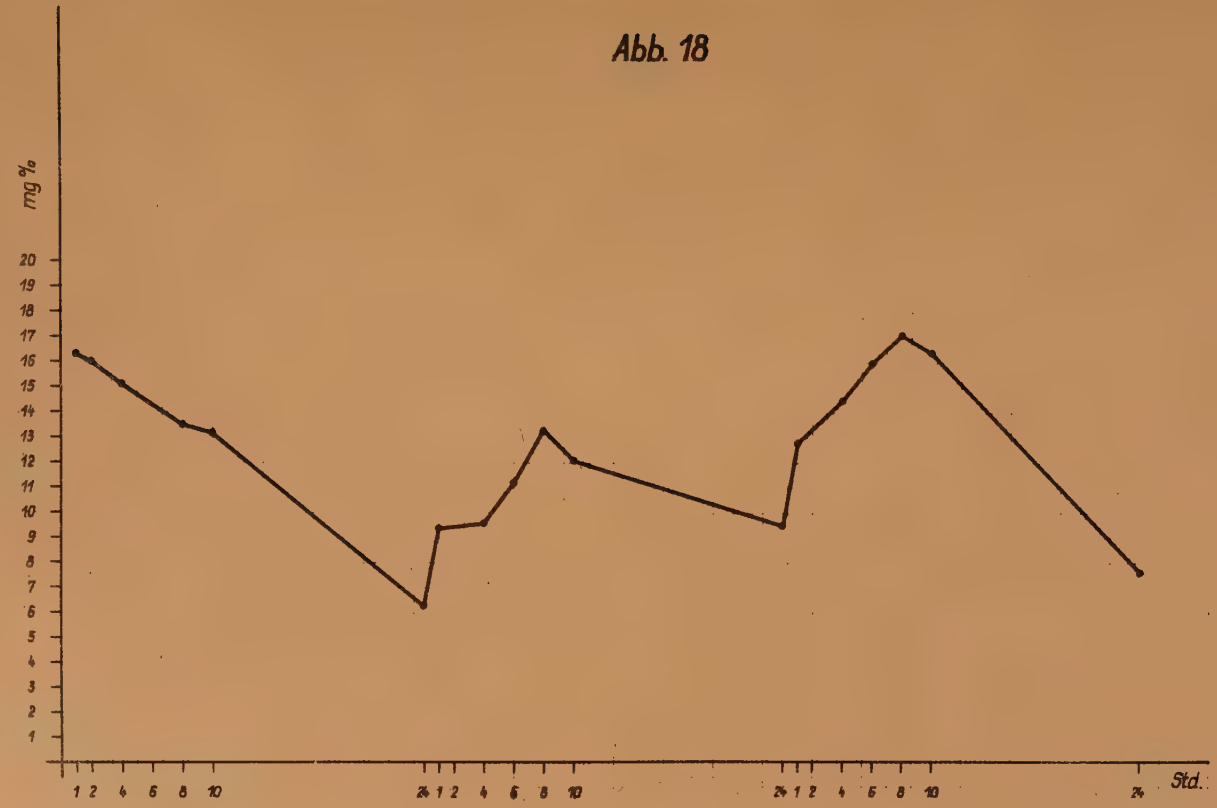
Blutspiegel:

Der Verlauf ist aus Tabelle 17 und Abbildung 18 ersichtlich.

Tabelle 17 (Blutspiegel nach einmal 0,15 g/kg Kpgw. i.v. und zweimal 0,13 g/kg Kpgw. oral).

1. Tag		2. Tag		3. Tag	
Zeit	mg %	Zeit	mg %	Zeit	mg %
1. Stunde	16,3	1. Stunde	9,4	1. Stunde	12,8
2. "	16,0	4. "	9,6	4. "	14,5
4. "	16,1	6. "	11,2	6. "	16,0
8. "	13,5	8. "	13,3	8. "	17,1
10. "	13,2	10. "	12,1	10. "	16,4
24. "	6,3	24. "	9,5	24. "	7,6

Abb. 18


mg %
20
19
18
17
16
15
14
13
12
11
10
9
8
7
6
5
4
3
2
1
1 2 4 6 8 10
24 1 2 4 6 8 10
24 1 2 4 6 8 10
24
Std.

11. Hauptversuch

Rasse: Simmentaler
Alter: 7 Jahre
Gewicht: 488 kg
Dosis: Initialdosis 0,15 g/kg Kpgw. = 219,60 cm^3 einer 33 1/3%igen ENTAMID-Lösung intravenös.
Nachdosierung am 2. und 3. Tag je 0,13 g/kg Kpgw. = 63,44 g ENTAMID-Pulver oral.

Klinischer Befund: Vor der Applikation war das Tier klinisch gesund. Störungen des Allgemeinbefindens und der Futteraufnahme konnten während und auch nach dem Versuch nicht beobachtet werden.

Allgemeinuntersuchung

	vor Appl.	1. Tag	2. Tag	3. Tag	4. Tag
Temperatur	38,7	38,5	38,5	38,4	38,5
Puls	64	68	68	64	68
Atmung	24	28	24	28	24
Kot	breiig	breiig	breiig	breiig	breiig
Appetit	gut	gut	gut	gut	gut
Allg.Bef.	ungest.	ungest.	ungest.	ungest.	ungest.

Harnuntersuchung

	vor Appl.	2. Tag	3. Tag	4. Tag
Farbe	goldgelb	goldgelb	gelb	gelb
Durchs.		klar		
Geruch		aromatisch		
Konsist.		wässrig		
P_H - Wert		alkalisch		
Spez.G.	1032	1036	1031	1040
Zucker	-	-	-	-
Eiweiß	-	-	-	-
Urobil.		normal		
Sed.	vereinz. Plattenep. u.Leuko.	vereinz. Plattenep. u.Leuko.	-	-

Blutuntersuchung

	vor Appl.	2. Tag	3. Tag	4. Tag
H b	70	70	70	68
Leuko.	5.900	6.000	5.200	6.700
Ery.	6,65	6,48	5,94	4,84
Eos.	-	1	5	4
Stab.	-	-	5	1
Seg.	32	25	23	19
kl.Lymph.	64	74	66	76
gr.Lymph.	4	-	-	-
Mon.	-	-	1	-

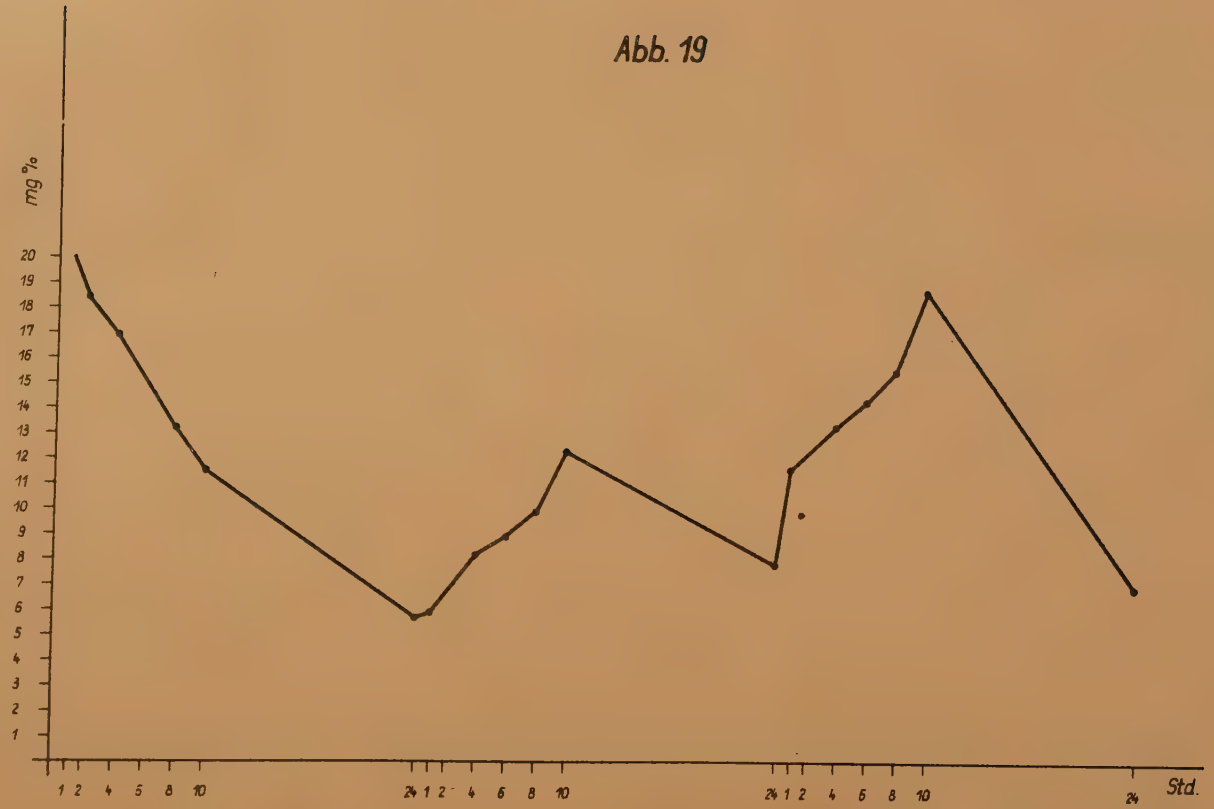
Blutspiegel:

Der Verlauf ist aus Tabelle 18 und Abbildung 19 ersichtlich.

Tabelle 18 (Blutspiegel nach einmal 0,15 g/kg Kpgw. i.v. und zweimal 0,13 g/kg Kpgw. oral).

1. Tag		2. Tag		3. Tag	
Zeit	mg %	Zeit	mg %	Zeit	mg %
1. Stunde	-	1. Stunde	5,9	1. Stunde	11,6
2. "	18,4	4. "	8,2	4. "	13,3
4. "	16,9	6. "	8,9	6. "	14,3
8. "	13,2	8. "	9,9	8. "	15,5
10. "	11,5	10. "	12,3	10. "	18,7
24. "	5,7	24. "	7,8	24. "	6,9

Abb. 19


mg %
20
19
18
17
16
15
14
13
12
11
10
9
8
7
6
5
4
3
2
1
1 2 4 5 8 10
24 1 2 4 6 8 10
24 1 2 4 6 8 10
24
Std.

3. Kritische Betrachtungen der Ergebnisse

Wie schon bei den Vorversuchen, so konnten auch bei den Hauptversuchen keine Störungen des Allgemeinbefindens der Versuchstiere festgestellt werden. Die Schwankungen bei Puls, Temperatur und Atmung lagen im physiologischen Bereich.
Bei der subkutanen Applikation wurden bis zu 25 ccm der 33 1/3%igen ENTAMID-Lösung an einer Stelle appliziert. Zu Reizerscheinungen kam es im Bereich der Injektionsstelle nicht.

In den ersten beiden Vorversuchen wurden bei einer Dosierung von je 0,1 g/kg Körpergewicht ENTAMID intravenös die höchsten Blutspiegelwerte mit 16,2 mg % bzw. 16,8 mg % nach einer Stunde erzielt. Nach 8 Stunden betrug der Blutspiegel bei beiden Tieren noch über 8 mg %, doch die 24-Stunden-Werte waren unter den therapeutischen Mindestblutspiegel abgesunken. Sie betrugen 2,3 mg % bzw. 2,8 mg %.
Um zu einem therapeutischen Blutspiegel zu kommen, mußte höher dosiert werden. Im 3. und 4. Vorversuch erhielten 2 Rinder je 0,15 g/kg Körpergewicht intravenös. Auch hier waren die Höchstwerte mit 16,3 mg % und 18,7 mg % nach der 1. Stunde erreicht. Das Wesentliche waren jedoch die 24-Stunden-Werte, die in beiden Versuchen über 5 mg % und somit im Bereich des therapeutischen Blutspiegels lagen. Wesentliche Unterschiede in der Ausscheidung konnten nicht festgestellt werden.

Die weitere Frage war nun, ob eine Dosis von 0,15 g/kg Körpergewicht auch bei subkutaner Applikation genügt. Zu diesem Zweck wurde zwei Rindern je eine Dosis von 0,15 g/kg Körpergewicht subkutan verabreicht. Der höchste Blutspiegel wurde im 5. Vorversuch erst nach 6 Stunden mit 15,8 mg erreicht, wohingegen im 6. Vorversuch der Höchstwert schon nach 4 Stunden mit 13,3 mg % erreicht war. Sehr wesentlich sind die Unterschiede in der Ausscheidung. Während beim 5. Vorversuch der 8 Stunden-Wert noch 13,1 mg % beträgt, ist zur selben Zeit der Blutspiegel bei dem anderen Versuchstier schon auf

8,4 mg % gesunken. Die entsprechende Differenz besteht auch bei den 24-Stunden-Werten, 9,2 mg % zu 6,2 mg %.
Im 7. Vorversuch wurden 0,15 g/kg Körpergewicht ENTAMID-Pulver verabreicht. Mit 5,2 mg % war schon 2 Stunden nach der Applikation der Mindestblutspiegel erreicht. Der Blutspiegelwert betrug 8 Stunden nach der Applikation 10,9 mg %, nach 24 Stunden noch 8,3 mg %.
Zusammenfassend kann nach den 7 Vorversuchen festgestellt werden, daß eine Initialdosis von 0,15 g/kg Körpergewicht ENTAMID bei intravenöser, subkutaner und oraler Applikation als ausreichend anzusehen ist, um für 24 Stunden den therapeutischen Blutspiegel zu garantieren.

In der therapeutischen Medikation muß jedoch der Sulfonamidblutspiegel für mindestens 3 Tage in therapeutischer Höhe aufrecht erhalten werden. Dementsprechend muß auch die Höhe der Nachdosierung von großem Interesse sein.
Zu diesem Zweck wurden im 1. bis 3. Hauptversuch 3 Rindern am 1. Tag je 0,15 g/kg Kpgw. ENTAMID i n t r a v e n ö s und am 2. und 3. Tag je 0,1 g/kg Kpgw. ENTAMID i n t r a v e n ö s verabreicht. Bei 2 Tieren (1. und 3. Hauptvers.) betrug die höchste Blutkonzentration am 1. Tag über 19 mg %, beim 3. Tier (2. Hauptvers.) sogar über 20 mg %. An den nächsten beiden Tagen betrugen die Höchstwerte bei allen 3 Tieren über 20 mg %. Die 24-Stunden-Werte hatten bei den 3 Tieren die 5 mg %-Grenze nicht unterschritten. Am 2. und 3. Tag fiel der Blutspiegel bei den 3 Versuchstieren nach 24 Stunden nicht unter 5,5 mg % mit einer Ausnahme von 4,9 mg %. Bei einem Tier (1. Hauptversuch) waren am 3. Tag noch 9,2 mg % nachweisbar. Obwohl die Nachdosierung am 2. und 3. Tag um je 0,05 g/kg Kpgw. geringer war, waren in allen drei Versuchen die 24-Stunden-Werte des 3. Tages höher als die des 1. Tages.

24-Stunden-Werte

1. Hauptversuch	1. Tag	5,0 mg %	3. Tag	9,2 mg %
2. Hauptversuch	1. "	6,4 mg %	3. "	7,0 mg %
3. Hauptversuch	1. "	5,9 mg %	3. "	6,0 mg %

Bei den Hauptversuchen 4, 5, 6 und 7 wurde an 3 aufeinanderfolgenden Tagen die ENTAMID-Lösung s u b k u t a n appliziert. Die Initialdosis betrug jedesmal 0,15 g/kg Körpergewicht ENTAMID. Am 2. und 3. Tag wurde je 0,1 g/kg Körpergewicht ENTAMID verabreicht. Hier konnten wesentliche Unterschiede in der Resorption beobachtet werden. Während bei einem Tier (4. Hauptversuch) am 1. Tag erst nach 4 Stunden ein therapeutischer Blutspiegel erreicht war, betrug der Blutspiegel bei den übrigen 3 Tieren schon nach einer Stunde über 7 mg %. Diese Differenz hängt damit zusammen, daß die Resorption bei jüngeren Tieren wesentlich schneller vor sich geht. An den beiden anderen Tagen war bei allen 4 Tieren schon in der ersten Stunde nach der Applikation ein therapeutischer Blutspiegel vorhanden. Die Höchstwerte waren individuell unterschiedlich, sie wurden zwischen der 4. und 8. Stunde nach der Applikation erreicht.

Die 24-Stunden-Werte betrugen:

4. Hauptversuch	1. Tag	5,5 mg %	2. Tag	5,4 mg %	3. Tag	6,4 mg %
5. Hauptversuch	1. "	8,6 mg %	2. "	6,6 mg %	3. "	8,8 mg %
6. Hauptversuch	1. "	6,0 mg %	2. "	5,7 mg %	3. "	6,5 mg %
7. Hauptversuch	1. "	6,3 mg %	2. "	5,8 mg %	3. "	6,7 mg %

Die vier Versuche zeigen, daß mit einer Nachdosierung von 0,1 g/kg Kpgw. ENTAMID s u b k u t a n mit Sicherheit ein therapeutischer Blutspiegel über 5 mg % gehalten werden kann.
Wie auch bei den ersten Versuchen sind die 24-Stunden-Werte am 3. Tag bei allen vier Versuchen trotz geringerer Dosis höher als am 1. Tag.

Die Kombination einer i n t r a v e n ö s e n Initialdosis von 0,15 g/kg kpgw. ENTAMID mit einer o r a l e n Nachdosierung von 0,1 g/kg Kpgw. an zwei aufeinanderfolgenden Tagen wurde bei dem 8. und 9. Hauptversuch durchgeführt. Zum Unterschied zu den beiden vorausgegangenen Versuchsgruppen, bei denen eine Nachdosierung von 0,1 g/kg Kpgw. genügte, um auch am 2. Tage einen therapeutischen Blutspiegel zu erzielen, genügen sie bei einer o r a l e n Applikation nicht. Die 24-Stunden-Werte des zweiten Tages liegen bei beiden Versuchen mit 3,4 mg % und 3,3 mg % unter dem geforderten Mindestblutspiegel. Am 3. Tag kam es wieder zu einem Anstieg über 5 mg %.
Im 10. und 11. Hauptversuch wurde die Initialdosis von 0,15 g/kg Kpgw. ebenfalls i n t r a v e n ö s gegeben, aber bei der o r a l e n Nachdosierung wurden 0,13 g/kg Kpgw. verabreicht. Bei dieser Dosierung lagen alle 24-Stunden-Werte über 5,7 mg %, die höchsten 24-Stunden-Werte wurden bei beiden Versuchen am 2. Tag mit 9,5 mg % bzw. 7,8 mg % erreicht.
Charakteristisch für die o r a l e Applikation ist der langsame Anstieg mit relativ niedrigen Werten nach 4 - 8 Stunden und der langsame Abfall. Diese Tatsache befürwortet die Kombination zwischen i n t r a v e n ö s e r Initialdosis und o r a l e r Nachdosierung. Zum anderen ist diese Kombination auch eine Erleichterung für den Therapeuten, denn die o r a l e Nachbehandlung kann durch den Tierbesitzer selbst vorgenommen werden.
Bei der Auswertung der Blutbilder konnte bei einem großen Teil der Versuche ein Ansteigen der Leukozyten festgestellt werden. Die Werte kehrten aber schon 24 Stunden nach der letzten ENTAMID-Applikation zur Norm zurück. Im Differentialblutbild kam es zu einer Verschiebung zwischen den segmentkernigen Leukozyten und den Lymphozyten, wobei die Zahl der segmentkernigen Leukozyten anstieg und die Zahl der Lymphozyten entsprechend sank. Aber auch diese Veränderungen normalisierten sich nach der letzten Applikation. Die sonstigen geringen Schwankungen im Blutstatus bewegten sich in den

physiologischen Grenzen.
Die Harnuntersuchungen ergaben keine Abweichungen von der Norm. Der Nachweis von Eiweiß im Harn beim 7. Vorversuch ist durch die Anwesenheit von großen Mengen an Leukozyten und Plattenepithelien zu erklären. Es war aber schon vor Versuchsbeginn Eiweiß im Harn nachweisbar.
Sonstige toxische Nebenerscheinungen konnten bei keinem Versuchstier beobachtet werden.

Die am Anfang der Untersuchungen stehende Frage, welche ENTAMID-Dosis erforderlich ist, um einen therapeutischen Blutspiegel für einen bzw. drei Tage aufrechtzuerhalten, kann auf Grund der Versuchsergebnisse wie folgt beantwortet werden:

1. Eine Dosis von 0,15 g/kg Körpergewicht intravenös, subkutan und oral ist notwendig, um über 24 Stunden einen Mindestblutspiegel von 5 mg % zu halten.

2. Um den therapeutischen Blutspiegel über 3 Tage zu halten, ist bei intravenöser, subkutaner oder oraler Initialdosis von 0,15 g/kg Körpergewicht eine intravenöse oder subkutane Nachdosierung von täglich 0,1 g/kg Körpergewicht nötig. Bei oraler Nachdosierung muß die tägliche Dosis auf 0,13 g/kg Körpergewicht erhöht werden.

II. ENTAMID-Blutspiegelbestimmungen unter gleichzeitiger Verwendung von Butazolidin

1. Methodik

Die ENTAMID-Blutspiegelbestimmungen erfolgten in der gleichen Weise, wie sie auf den Seiten 6 - 8 beschrieben wurden.

Bei sämtlichen Versuchen wurde die gleiche ENTAMID-Dosis

von 0,15 g/kg Körpergewicht intravenös verabreicht. Variiert wurde nur die Dosis des BUTAZOLIDIN. Außerdem erfolgte die intramuskuläre Verabfolgung des BUTAZOLIDIN zu verschiedenen Zeiten nach der ENTAMID-Applikation.

2. Versuche:

Es wurden folgende Versuche durchgeführt:

2 Rinder je einmal	0,15 g/kg Kpgw. ENTAMID intravenös und 0,005 g/kg Kpgw. Butazolidin - 10 Minuten nach ENTAMID-Gabe intramuskulär
1 Rind einmal	0,15 g/kg Kpgw. ENTAMID intravenös und 0,005 g/kg Kpgw. Butazolidin - 4 Stunden nach ENTAMID-Gabe intramuskulär
2 Rinder je einmal	0,15 g/kg Kpgw. ENTAMID intravenös und 0,008 g/kg Kpgw. Butazolidin - 10 Minuten nach ENTAMID-Gabe intramuskulär
1 Rind einmal	0,15 g/kg Kpgw. ENTAMID intravenös und 0,008 g/kg Kpgw. Butazolidin - 4 Stunden nach ENTAMID-Gabe intramuskulär
2 Rinder je einmal	0,15 g/kg Kpgw. ENTAMID intravenös und 0,010 g/kg Kpgw. Butazolidin - 10 Minuten nach ENTAMID-Gabe intramuskulär
1 Rind einmal	0,15 g/kg Kpgw. ENTAMID intravenös und 0,010 g/kg Kpgw. Butazolidin - 4 Stunden nach ENTAMID-Gabe intramuskulär

1. V e r s u c h

Rasse: Schwarzbuntes Niederungsrind
Alter: 6 Jahre
Gewicht: 512 kg
Dosis: ENTAMID 0,15 g je kg Körpergewicht = 230,4 einer 33 1/3%igen Lösung i.v.
Butazolidin 5 mg je kg Körpergewicht = 12,8 cm^3 i.m. 10 Min. nach einer ENTAMID-Injektion.

Klinischer Befund: Vor der Applikation war das Tier klinisch gesund. Störungen des Allgemeinbefindens und der Futteraufnahme konnten während und auch nach dem Versuch nicht beobachtet werden.

Allgemeinuntersuchung

	vor Appl.	1. Tag	2. Tag
Temperatur	38,4	38,7	38,5
Puls	64	64	60
Atmung	28	24	28
Kot	breiig	breiig	breiig
Appetit	gut	gut	gut
Allg.Bef.	gut	gut	gut

Blutuntersuchung

	vor Appl.	2. Tag
H b	60	62
Leuko.	8.750	12.200
Ery.	5,19	5,46
Eos.	16	16
Stab.	2	-
Seg.	25	41
kl.Lymph.	57	43
gr.Lymph.	-	-
Mon.	-	-

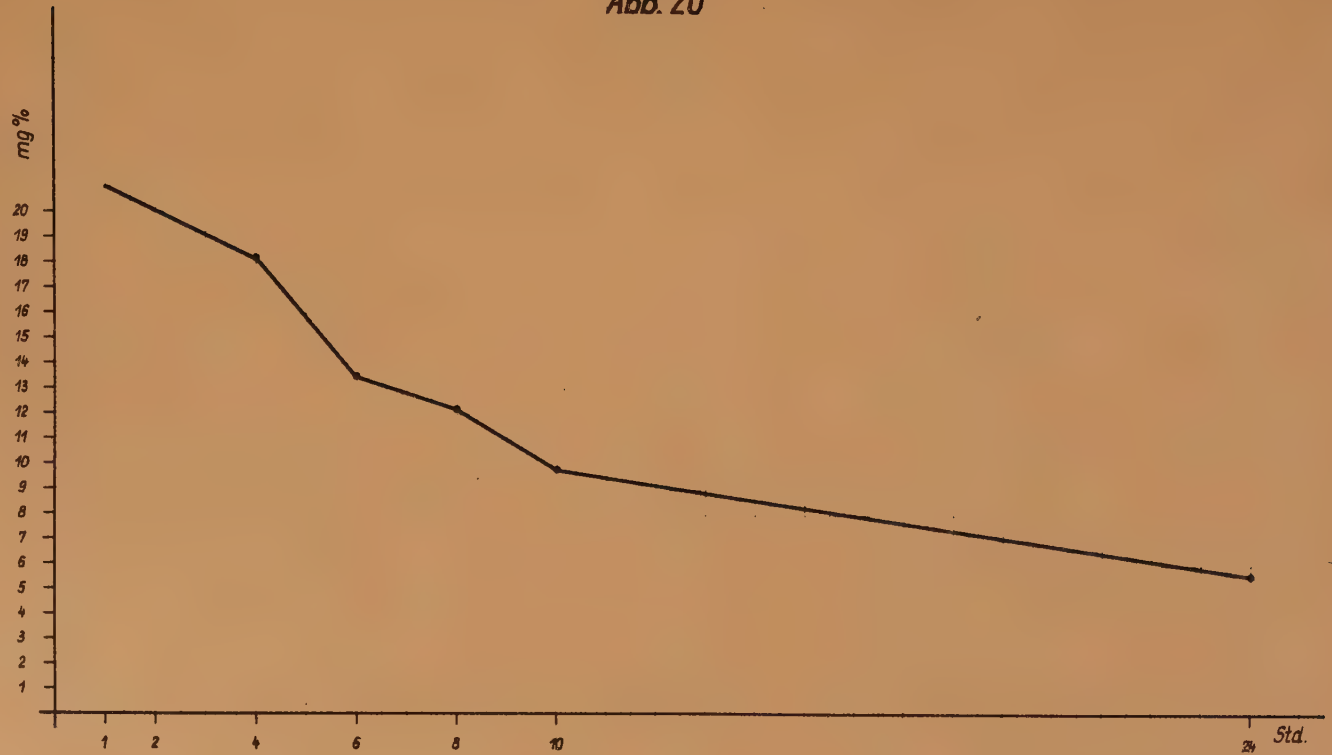
Blutspiegel:

Der Verlauf ist aus Tabelle 19 und Abbildung 20 ersichtlich

Tabelle 19 (Blutspiegel nach einmal 0,15 g/kg Kpgw. ENTAMID i.v. und einmal 5 mg/kg Kpgw. Butazolidin i.m.).

Zeit	mg %	Zeit	mg %
1. Stunde ü.	20,0	8. Stunde	12,2
2. " ü.	20,0	10. "	9,8
4. "	18,2	24. "	5,6
6. "	13,5		

Abb. 20



2. Versuch

Rasse: Rotbuntes Niederungsrind
Alter: 5 Jahre
Gewicht: 510 kg
Dosis: ENTAMID 0,15 g je kg Körpergewicht = 229,5 cm^3 i.v.
Butazolidin 5 mg je kg Körpergewicht = 12,75 cm^3 i.m.
10 Minuten nach einer ENTAMID-Injektion.

Klinischer Befund: Vor der Applikation war das Tier klinisch gesund. Störungen des Allgemeinbefindens und der Futteraufnahme konnten während und auch nach dem Versuch nicht beobachtet werden.

Allgemeinuntersuchung

	vor Appl.	1. Tag	2. Tag
Temperatur	38,2	38,2	38,4
Puls	72	68	68
Atmung	24	20	24
Kot	dickbreiig	dickbreiig	dickbreiig
Appetit	gut	gut	gut
Allg.Bef.	gut	gut	gut

Blutuntersuchung

	vor Appl.	2. Tag
H b	63	72
Leuko.	10.200	10.050
Ery.	6,69	7,77
Eos.	14	7
Stab.	4	1
Seg.	32	41
kl.Lymph.	48	51
gr.Lymph.	-	-
Mon.	2	-

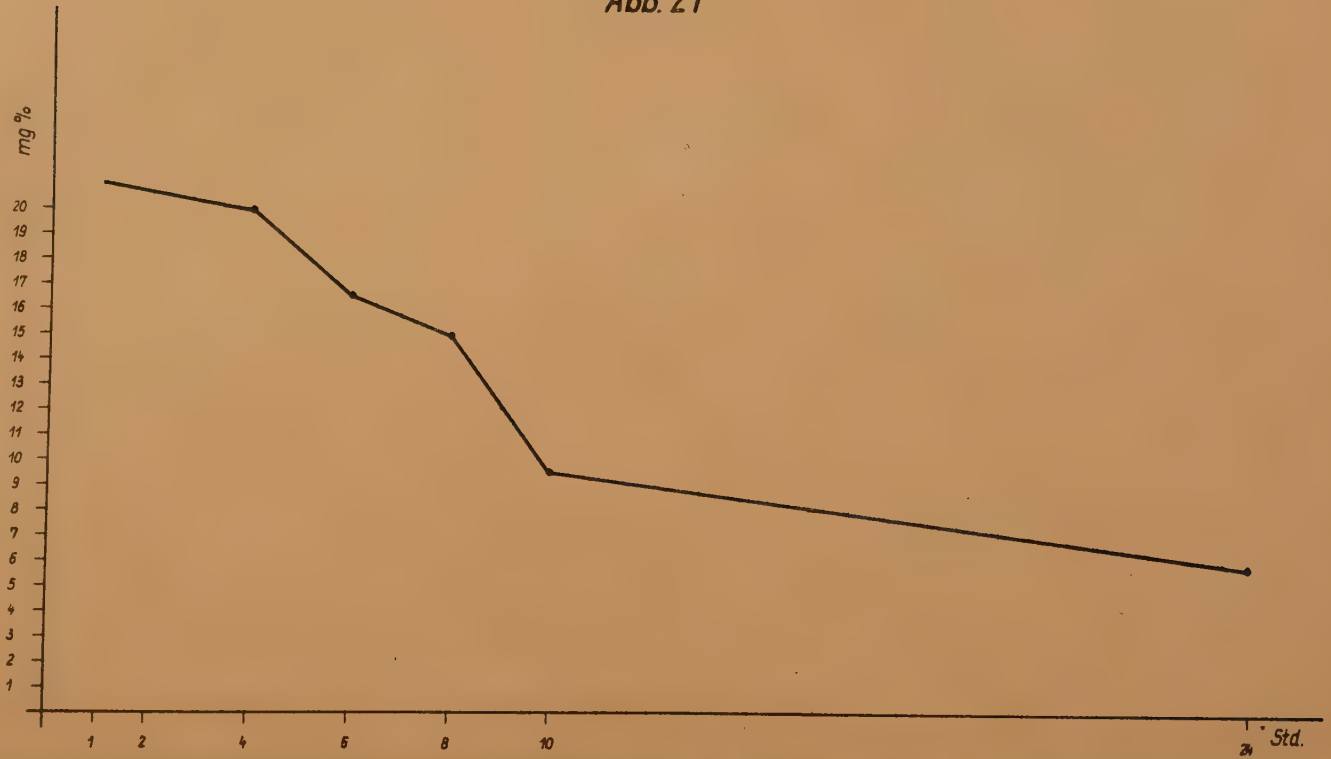
Blutspiegel:

Der Verlauf ist aus Tabelle 20 und Abbildung 21 ersichtlich.

Tabelle 20 (Blutspiegel nach einmal 0,15 g/kg Kpgw. ENTAMID i.v. und einmal 5 mg/kg Kpgw. Butazolidin i.m.).

Zeit	mg %	Zeit	mg %
1. Stunde ü.	20,0	8. Stunde	14,9
2. " ü.	20,0	10. "	9,5
4. "	19,9	24. "	5,8
6. "	16,5		

Abb. 21



3. Versuch

Rasse: Rotbuntes Niederungsrind
Alter: 6 Jahre
Gewicht: 437 kg
Dosis: ENTAMID 0,15 g je kg Körpergewicht = 196,65 cm^3 i.v.
Butazolidin 5 mg je kg Körpergewicht = 10,925 = 11 cm^3
i.m. 4 Stunden nach der ENTAMID-Injektion.

Klinischer Befund: Vor der Applikation war das Tier klinisch gesund. Störungen des Allgemeinbefindens und der Futteraufnahme konnten während und auch nach dem Versuch nicht beobachtet werden.

Allgemeinuntersuchung

	vor Appl.	1. Tag	2. Tag
Temperatur	39,2	38,9	38,8
Puls	48	52	52
Atmung	24	20	24
Kot	dickbreiig	dickbreiig	dickbreiig
Appetit	gut	gut	gut
Allg.Bef.	gut	gut	gut

Blutuntersuchung

	vor Appl.	2. Tag
H b	59	68
Leuko.	10.700	10.600
Ery.	5.64	6.47
Eos.	9	11
Stab.	3	-
Seg.	40	44
kl.Lymph.	44	45
gr.Lymph.	-	-
Mon.	4	-

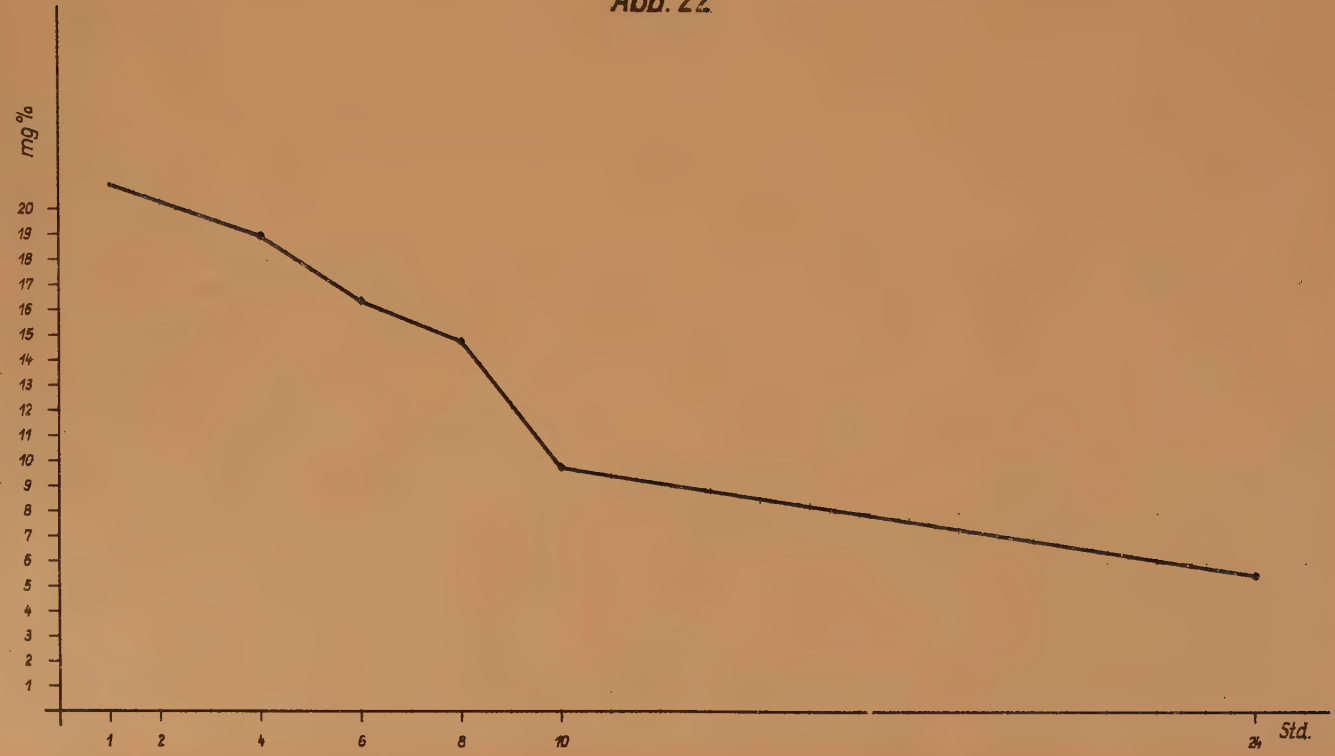
Blutspiegel:

Der Verlauf ist aus Tabelle 21 und Abbildung 22 ersichtlich

Tabelle 21 (Blutspiegel nach einmal 0,15 g/kg Kpgw. ENTAMID i.v. und einmal 5 mg/kg Kpgw. Butazolidin i.m.).

Zeit	mg %	Zeit	mg %
1. Stunde ü.	20,0	8. Stunde	14,8
2. " ü.	20,0	10. "	9,8
4. "	19,0	24. "	5,5
6. "	16,4		

Abb. 22



4. Versuch

Rasse: Schwarzbuntes Niederungsrind
Alter: 8 Jahre
Gewicht: 473 kg
Dosis: ENTAMID 0,15 g je kg Körpergewicht = 212,85 cm^3 i.v.
Butazolidin 8 mg je kg Körpergewicht = 18,92 cm^3 i.m.
10 Min. nach der ENTAMID-Injektion.

Klinischer Befund: Vor der Applikation war das Tier klinisch gesund. Störungen des Allgemeinbefindens und der Futteraufnahme konnten während und auch nach dem Versuch nicht beobachtet werden.

Allgemeinuntersuchung

	vor Appl.	1. Tag	2. Tag
Temperatur	38,5	38,3	38,6
Puls	68	64	64
Atmung	28	24	28
Kot	breiig	breiig	breiig
Appetit	gut	gut	gut
Allg.Bef.	ungestört	ungestört	ungestört

Blutuntersuchung

	vor Appl.	2. Tag
H b	64	60
Leuko.	6.650	5.450
Ery.	7,41	6,17
Eos.	4	3
Stab.	-	-
Seg.	45	38
kl.Lymph.	50	59
gr.Lymph.	1	-
Mon.	-	-

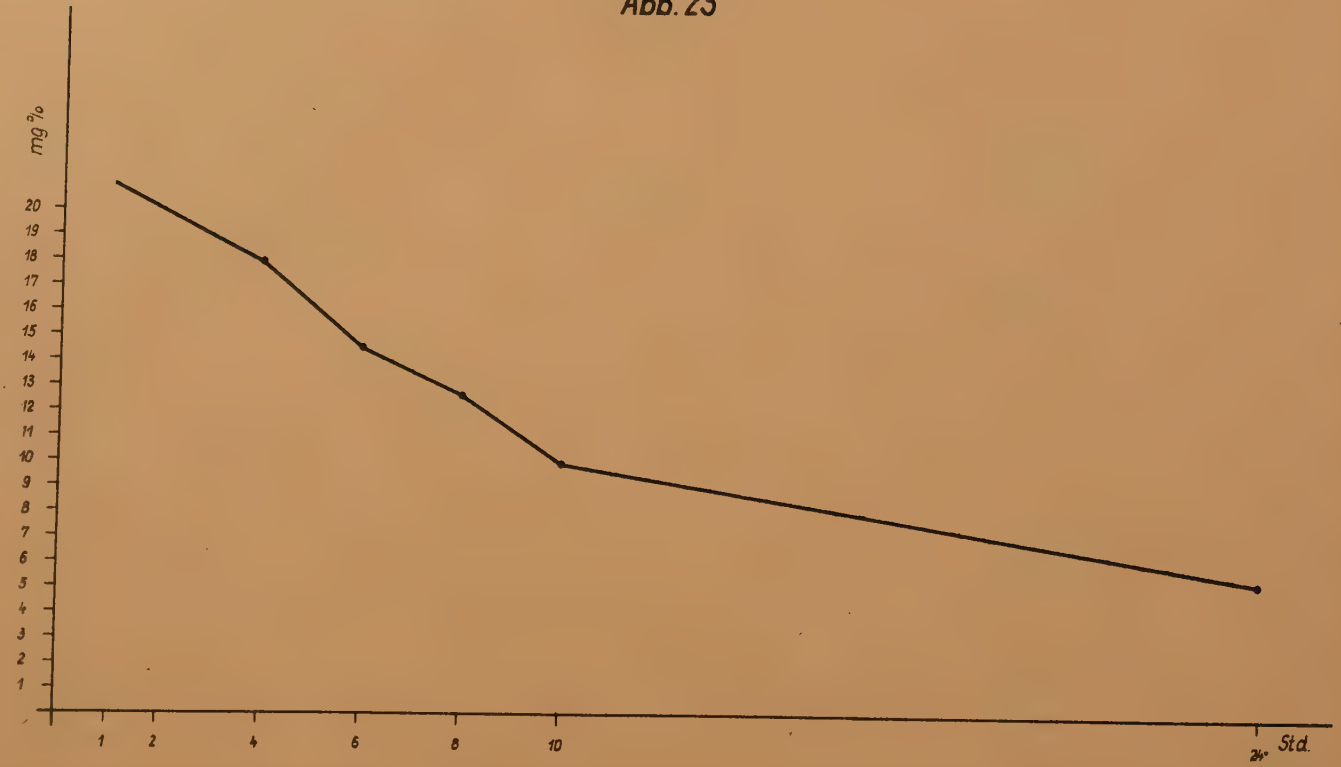
Blutspiegel:

Der Verlauf ist aus Tabelle 22 und Abbildung 23 ersichtlich.

Tabelle 22 (Blutspiegel nach einmal 0,15 g/kg Kpgw. ENTAMID i.v. und einmal 8 mg/kg Kpgw. Butazolidin i.m.).

Zeit	mg %	Zeit	mg %
1. Stunde ü.	20,0	8. Stunde	12,6
2. " ü.	20,0	10. "	9,9
4. "	17,9	24. "	5,3
6. "	14,5		

Abb. 23



5. Versuch

Rasse: Schwarzbuntes Niederungsrind
Alter: 7 Jahre
Gewicht: 655 kg
Dosis: ENTAMID 0,15 g je kg Körpergewicht = 294,75 cm^3 i.v.
Butazolidin 8 mg je kg Körpergewicht = 26,20 cm^3 i.m.
10 Min. nach der ENTAMID-Injektion

Klinischer Befund: Vor der Applikation war das Tier klinisch gesund. Störungen des Allgemeinbefindens und der Futteraufnahme konnten während und auch nach dem Versuch nicht beobachtet werden.

Allgemeinuntersuchung

	vor Appl.	1. Tag	2. Tag
Temperatur	38,6	38,5	38,6
Puls	68	68	64
Atmung	24	20	20
Kot	dickbreiig	dickbreiig	dickbreiig
Appetit	gut	gut	gut
Allg.Bef.	gut	gut	gut

Blutuntersuchung

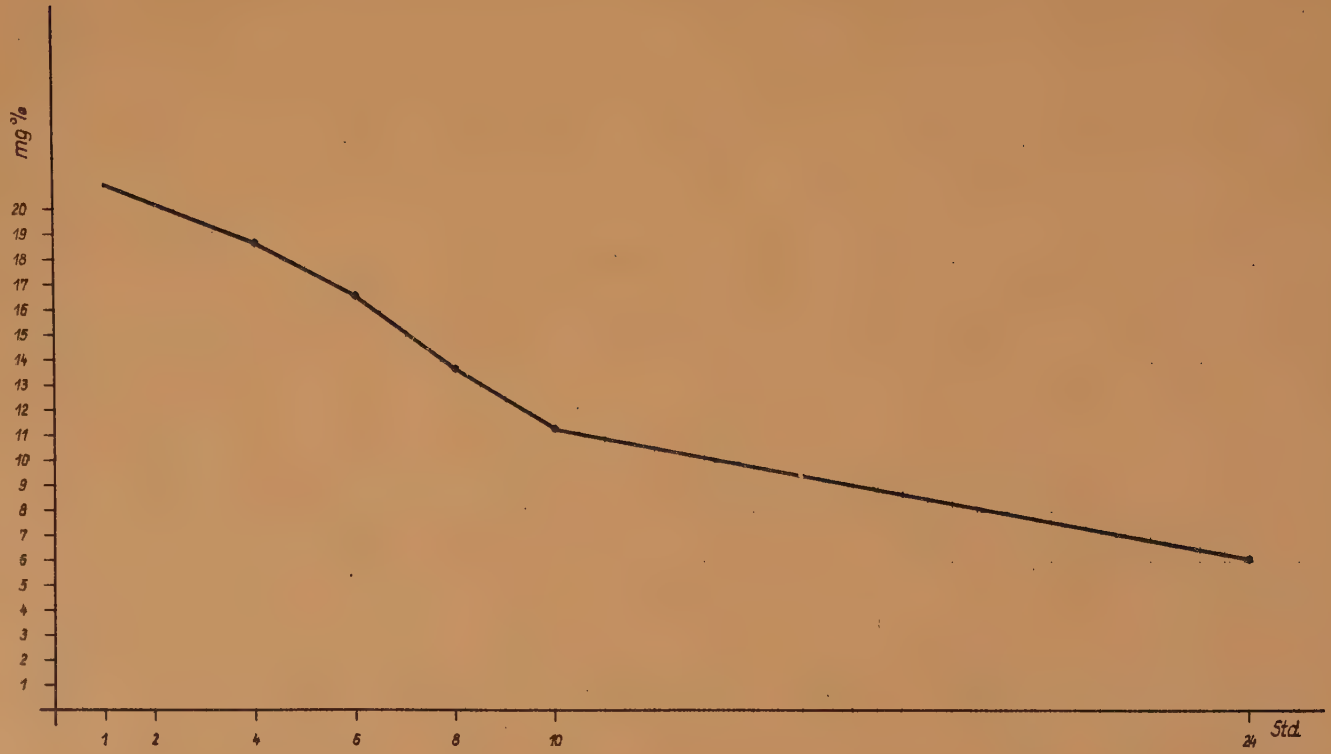
	vor Appl.	2. Tag
H b	59	69
Leuko.	7.000	10.000
Ery.	4,84	5,53
Eos.	17	28
Stab.	1	-
Seg.	30	34
kl.Lymph.	51	37
gr.Lymph.	1	-
Mon.	-	1

Blutspiegel:

Der Verlauf ist aus Tabelle 23 und Abbildung 24 ersichtlich.

Tabelle 23 (Blutspiegel nach einmal 0,15 g/kg Kpgw. ENTAMID i.v. und einmal 8 mg/kg Kpgw. Butazolidin i.m.).

Zeit	mg %	Zeit	mg %
1. Stunde ü.	20,0	8. Stunde	13,7
2. " ü.	20,0	10. "	11,3
4. "	18,7	24. "	6,1
6. "	16,6		


mg %
20
19
18
17
16
15
14
13
12
11
10
9
8
7
6
5
4
3
2
1
1
2
4
6
8
10
24
Std.

6. Versuch

Rasse: Schwarzbuntes Niederungsrind
Alter: 6 Jahre
Gewicht: 620 kg
Dosis: ENTAMID 0,15 g je kg Körpergewicht = 279,0 cm^3 i.v.
Butazolidin 8 mg je kg Körpergewicht = 24,8 i.m.
4 Stunden nach der ENTAMID-Injektion.

Klinischer Befund: Vor der Applikation war das Tier klinisch gesund. Störungen des Allgemeinbefindens und der Futteraufnahme konnten während und auch nach dem Versuch nicht beobachtet werden.

Allgemeinuntersuchung

	vor Appl.	1. Tag	2. Tag
Temperatur	38,6	38,5	38,6
Puls	64	68	68
Atmung	28	24	32
Kot	breiig	breiig	breiig
Appetit	gut	gut	gut
Allg.Bef.	ungestört	ungestört	ungestört

Blutuntersuchung

	vor Appl.	2. Tag
H b	80	65
Leuko.	5.100	4.100
Ery	5,02	5,95
Eos.	5	4
Stab.	-	-
Seg.	26	26
kl.Lymph.	65	65
gr.Lymph.	4	5
Mon.	-	-

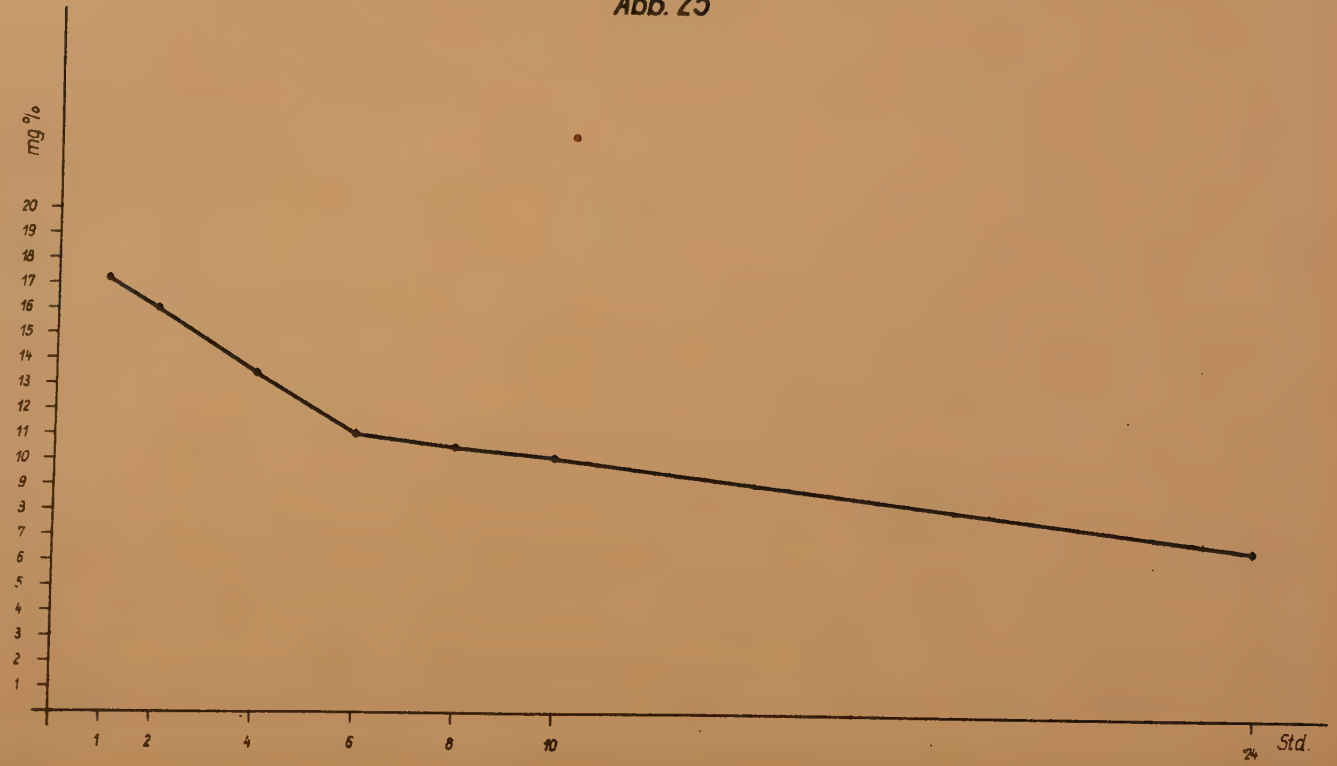
Blutspiegel:

Der Verlauf ist aus Tabelle 24 und Abbildung 25 ersichtlich.

Tabelle 24 (Blutspiegel nach einmal 0,15 g/kg Kpgw. ENTAMID i.v. und einmal 8 mg/kg Kpgw. Butazolidin i.m.).

Zeit	mg %	Zeit	mg %
1. Stunde	17,2	8 Stunde	10,5
2. "	16,0	10. "	10,1
4. "	13,4	24. "	6,6
6. "	11,0		

Abb. 25



7. Versuch

Rasse: Schwarzbuntes Niederungsrind
Alter: 8 Jahre
Gewicht: 450 kg
Dosis: ENTAMID 0,15 g je kg Körpergewicht = 202,5 cm^3 i.v.
Butazolidin 10 mg je kg Körpergewicht = 22,5 cm^3 i.v.
10 Minuten nach der ENTAMID-Injektion.

Klinischer Befund: Vor der Applikation war das Tier klinisch gesund. Störungen des Allgemeinbefindens und der Futteraufnahme konnten während und auch nach dem Versuch nicht beobachtet werden.

Allgemeinuntersuchung

	vor Appl.	1. Tag	2. Tag
Temperatur	38,6	38,5	38,5
Puls	64	64	72
Atmung	28	24	32
Kot	breiig	breiig	breiig
Appetit	gut	gut	gut
Allg.Bef.	ungestört	ungestört	ungestört

Blutuntersuchung

	vor Appl.	2. Tag
H b	65	70
Leuko.	8.050	7.600
Ery.	6,3	7,09
Eos.	3	3
Stab.	-	-
Seg.	35	44
kl.Lymph.	60	53
gr.Lymph.	2	-
Mon.	-	-

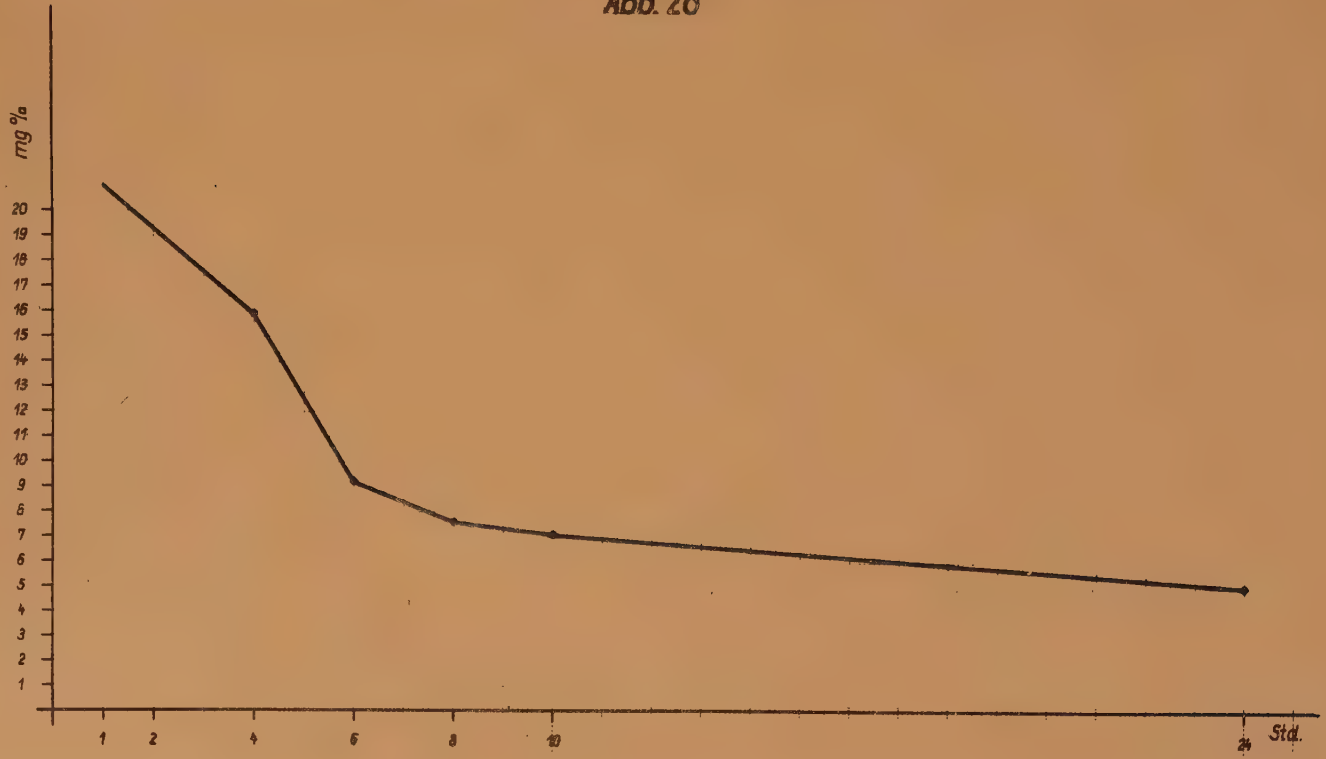
Blutspiegel:

Der Verlauf ist aus Tabelle 25 und Abbildung 26 ersichtlich.

Tabelle 25 (Blutspiegel nach einmal 0,15 g/kg Kpgw. ENTAMID i.v. und einmal 10 mg/kg Kpgw. Butazolidin i.m.).

Zeit	mg %	Zeit	mg %
1. Stunde ü.	20,0	8. Stunde	7,6
2. Stunde ü.	20,0	10. "	7,1
4. "	15,9	24. "	5,0
6. "	9,2		

Abb. 26



8. Versuch

Rasse: Rotbuntes Niederungsrind
Alter: 5 Jahre
Gewicht: 450 kg
Dosis: ENTAMID 0,15 g je kg Körpergewicht = 202,5 cm^3 i.v.
Butazolidin 10 mg je kg Körpergewicht = 22,5 cm^3 i.m.
10 Minuten nach der ENTAMID-Injektion.

Klinischer Befund: Vor der Applikation war das Tier klinisch gesund. Störungen des Allgemeinbefindens und der Futteraufnahme konnten während und auch nach dem Versuch nicht beobachtet werden.

Allgemeinuntersuchung

	vor Appl.	1. Tag	2. Tag
Temperatur	38,4	38,3	38,6
Puls	68	64	64
Atmung	24	24	32
Kot	breiig	breiig	breiig
Appetit	gut	gut	gut
Allg.Bef.	ungestört	ungestört	ungestört

Blutuntersuchung

	vor Appl.	2. Tag
H b	72	68
Leuko.	6.550	7.550
Ery.	6,62	6,94
Eos.	6	1
Stab.	-	-
Seg.	35	32
kl.Lymph.	59	63
gr.Lymph.	-	4
Mon.	-	-

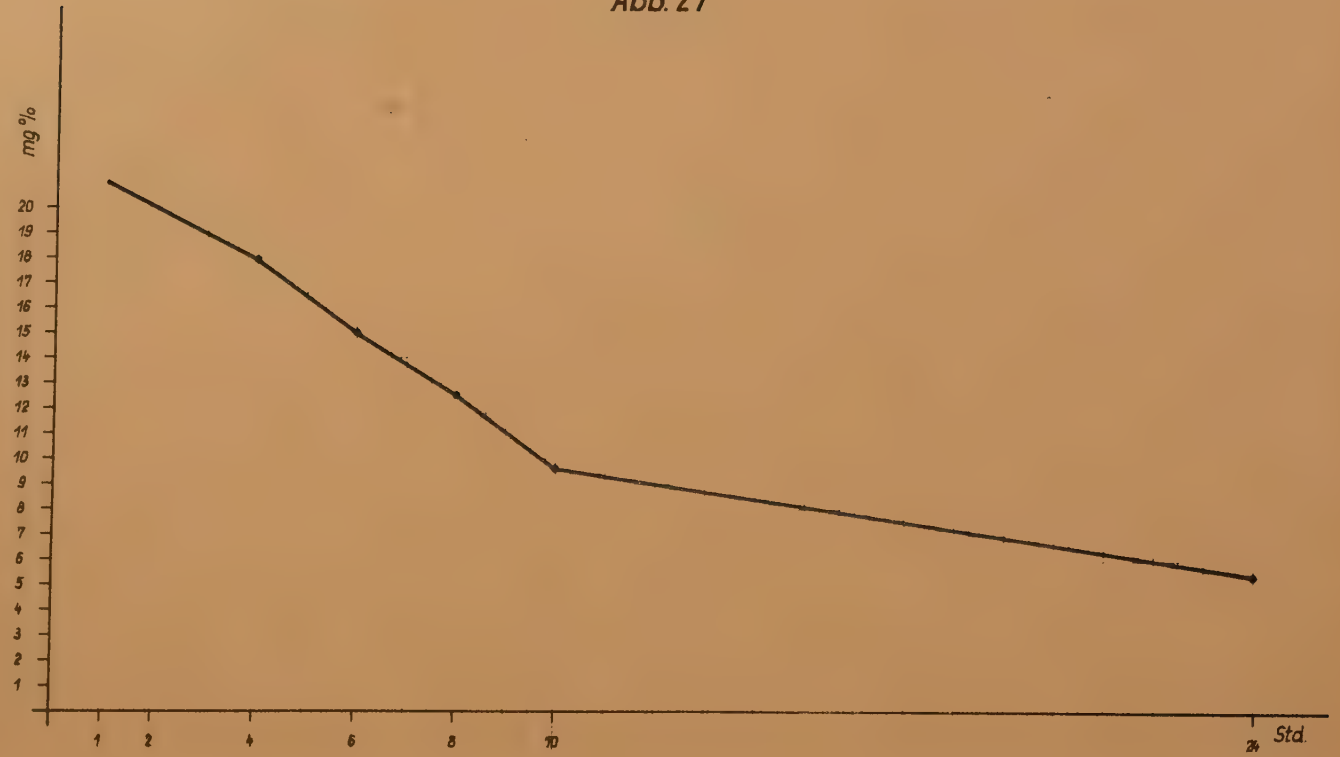
Blutspiegel:

Der Verlauf ist aus Tabelle 26 und Abbildung 27 ersichtlich.

Tabelle 26 (Blutspiegel nach einmal 0,15 g/kg Kpgw. ENTAMID i.v. und einmal 10 mg/kg Kpgw. Butazolidin i.m.).

Zeit	mg %	Zeit	mg %
1. Stunde ü.	20,0	8. Stunde	12,5
2. " ü.	20,0	10. "	9,6
4. "	17,9	24. "	5,4
6. "	15,0		

Abb. 27



9. V e r s u c h

Rasse: Simmentaler
Alter: 7 Jahre
Gewicht: 457 kg
Dosis: ENTAMID 0,15 g je kg Körpergewicht = 205,65 cm^3 i.v.
Butazolidin 10 mg je kg Körpergewicht = 22,85 cm^3 i.m.
4 Stunden nach der ENTAMID-Injektion.

Klinischer Befund: Vor der Applikation war das Tier klinisch gesund. Störungen des Allgemeinbefindens und der Futteraufnahme konnten während und auch nach dem Versuch nicht beobachtet werden.

Allgemeinuntersuchung

	vor Appl.	1. Tag	2. Tag
Temperatur	38,7	38,7	38,5
Puls	64	72	68
Atmung	28	32	24
Kot	breiig	breiig	breiig
Appetit	gut	gut	gut
Allg.Bef.	ungestört	ungestört	ungestört

Blutuntersuchung

	vor Appl.	2. Tag
H b	67	70
Leuko.	4.250	4.550
Ery.	6,53	6,10
Eos.	-	2
Stab.	-	-
Seg.	34	44
kl.Lymph.	66	53
gr.Lymph.	-	1
Mon.	-	-

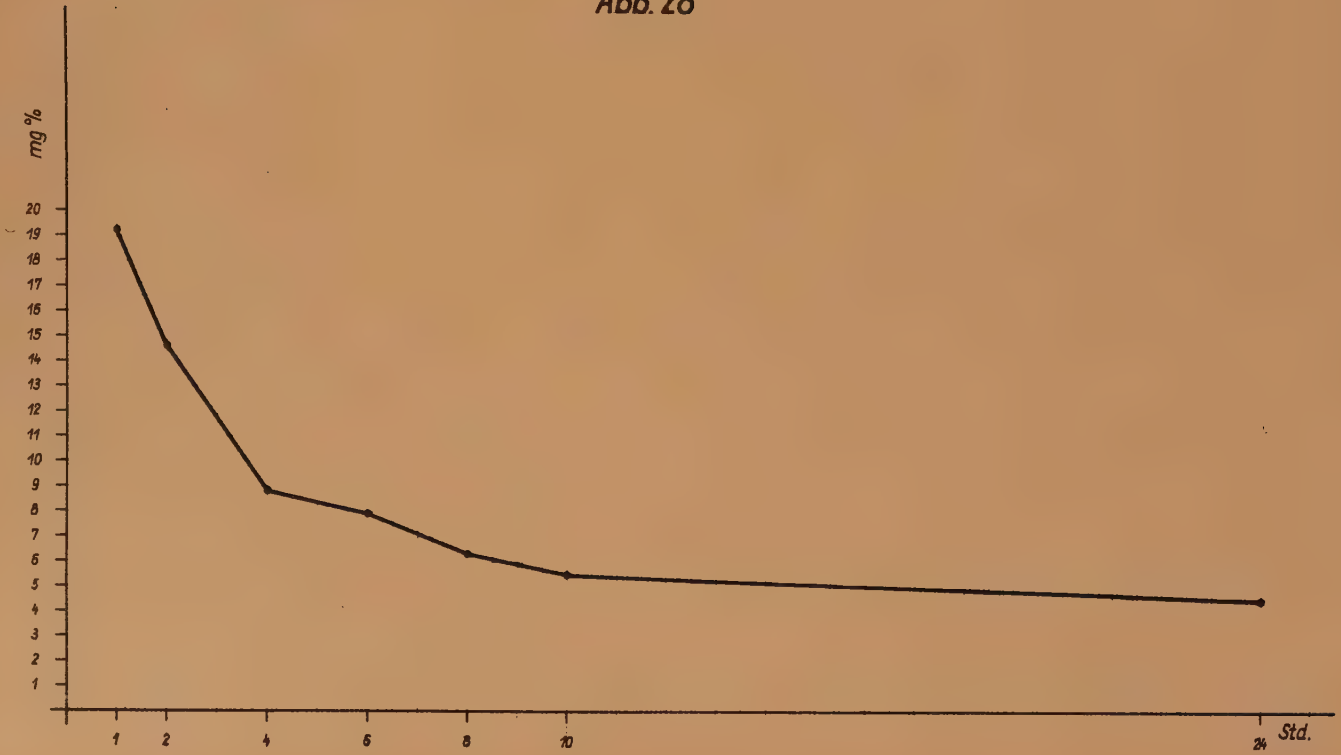
Blutspiegel:

Der Verlauf ist aus Tabelle 27 und Abbildung 28 ersichtlich.

Tabelle 27 (Blutspiegel nach einmal 0,15 g/kg Kpgw. ENTAMID i.v. und einmal 10 mg/kg Kpgw. Butazolidin i.m.).

Zeit	mg %	Zeit	mg %
1. Stunde	19,2	8. Stunde	6,3
2. "	14,6	10. "	5,5
4. "	8,8	24. "	4,5
6. "	7,9		

Abb. 28



3. Diskussion der Ergebnisse

Bei den Versuchen 1, 2, 4, 5, 7 und 8, bei denen das BUTAZOLIDIN 10 Minuten nach der ENTAMID-Gabe verabreicht wurde, lagen alle 1- und 2-Stundenwerte über 20 mg %. Bei den gleichen Versuchen (Vorversuch 3 und 4) ohne BUTAZOLIDIN betrugen die Höchstwerte nach einer Stunde nur 16,3 mg % bzw. 18,7 mg %. Eine Ausnahme bildet der 3. Versuch. Obwohl das BUTAZOLIDIN erst 4 Stunden nach der ENTAMID-Gabe verabfolgt wurde, betrugen auch hier der 1- und 2-Stundenwert über 20 mg %. Im 6. und 9. Versuch zeigte der 1- bzw. 2-Stundenwert keinen wesentlichen Unterschied zu den Vergleichswerten in Abb. 4 und 5. Die Blutkonzentration zwischen der 4. und 10. Stunde unterlagen im 1. - 6. und 8. Versuch keinen großen Schwankungen, obwohl das BUTAZOLIDIN in unterschiedlicher Dosierung eingesetzt wurde. Bei Versuch 7 kam es nach Höchstwerten über 20 mg % zu einem schnelleren Abfall. Der 10-Stundenwert betrug nur noch 7,1 mg %. Die 10-Stundenwerte der Versuche 1 - 6 und 8 lagen alle zwischen 9,6 mg % und 11,3 mg %. Im 9. Versuch waren bei einem Höchstwert von 9,2 mg % nach der 1. Stunde, nach 10 Stunden nur noch 5,5 mg % nachweisbar. Die 24-Stundenwerte lagen bei allen Versuchen, mit Ausnahme des 9. Versuches, zwischen 5,0 mg % und 6,6 mg %. 4,5 mg % betrug der 24-Stundenwert beim 9. Versuch.

Aus den Versuchsergebnissen ist ersichtlich, daß es unter der BUTAZOLIDIN-Wirkung in den ersten beiden Stunden nach der Applikation zu einer Hemmung der ENTAMID-Ausscheidung kommt. Eine Beziehung zwischen der Höhe der BUTAZOLIDIN-Dosis und der Hemmung der BUTAZOLIDIN-Ausscheidung konnte nicht festgestellt werden.
Von wesentlicher Bedeutung sind aber die 24-Stundenwerte der ENTAMID-Blutspiegel. Hier konnten mit BUTAZOLIDIN-Applikation keine höheren Werte ermittelt werden, als in

den Vergleichsversuchen ohne BUTAZOLIDIN (Vorversuch 3 und 4).
Die Verträglichkeit des BUTAZOLIDIN in den Grenzen zwischen 5 und 10 mg/kg Körpergewicht war gut, es wurden zwischen 6 und 12 ccm intramuskulär an einer Stelle appliziert, ohne daß Reaktionen von Seiten des Gewebes auftraten.
Eine Beeinträchtigung des Blutbildes konnte nicht festgestellt werden.

D. Zusammenfassung

1. Nach der Methode von BRATTON und MARSHALL (1939) wurden an 18 Rindern ENTAMID-Blutspiegelbestimmungen durchgeführt. Es erhielten:

2 Rinder	je einmal 0,1	g/kg Kpgw. ENTAMID intravenös
2 Rinder	je einmal 0,15	g/kg Kpgw. ENTAMID intravenös
2 Rinder	je einmal 0,15	g/kg Kpgw. ENTAMID subkutan
1 Rind	einmal 0,15	g/kg Kpgw. ENTAMID oral
3 Rinder	Initialdosis	1. Tag 0,15 g/kg Kpgw. ENTAMID intravenös
	Nachdosierung	2. u. 3. Tag je 0,1 g/kg Kpgw. ENTAMID intravenös
4 Rinder	Initialdosis	1. Tag 0,15 g/kg Kpgw. ENTAMID subkutan
	Nachdosierung	2. u. 3. Tag je 0,1 g/kg Kpgw. ENTAMID subkutan
2 Rinder	Initialdosis	1. Tag 0,15 g/kg Kpgw. ENTAMID intravenös
	Nachdosierung	2. u. 3. Tag je 0,1 g/kg Kpgw. ENTAMID oral
2 Rinder	Initialdosis	1. Tag 0,15 g/kg Kpgw. ENTAMID intravenös
	Nachdosierung	2. u. 3. Tag je 0,13 g/kg Kpgw. ENTAMID oral

Bei diesen Untersuchungen wurde folgendes festgestellt:
Mit einer einmaligen Gabe von 0,15 g/kg Kpgw. ENTAMID intravenös, oral oder subkutan werden 24-Stundenwerte zwischen 5,4 mg % und 9,2 mg % erzielt.

Nach einer intravenösen oder subkutanen Initialdosis von 0,15 g/kg Kpgw. genügt eine subkutane Nachdosierung von 0,1 g/kg Kpgw. zur Aufrechterhaltung eines therapeutischen Blutspiegels. Wird die Nachdosierung oral vorgenommen, so müssen 0,13 g/kg Kpgw. verabreicht werden.
ENTAMID wird von den Tieren gut vertragen. Reaktionen an den Injektionsstellen bei subkutaner Applikation konnten nicht festgestellt werden. Im Blutbild kommt es teilweise zur leichten Erhöhung der Zahl der Leukozyten. Auch konnte eine Verschiebung zwischen den segmentkernigen Leukozyten und den Lymphozyten zugunsten ersterer beobachtet werden. Diese Veränderungen kehren aber 24 Stunden nach der letzten ENTAMID-Applikation zur Norm zurück.

2. Bei 9 Kühen wurden ENTAMID-Blutspiegelbestimmungen unter gleichzeitiger Verwendung von BUTAZOLIDIN durchgeführt. Es sollte festgestellt werden, ob das BUTAZOLIDIN in der Lage ist, eine verzögernde Wirkung auf den Abfall des ENTAMID-Blutspiegels auszuüben.
Es erhielten:

2 Rinder je einmal 0,15 g/kg Kpgw. ENTAMID intravenös und
0,005 g/kg Kpgw. Butazolidin - 10 Min. nach ENTAMID-Gabe intramuskulär

1 Rind einmal 0,15 g/kg Kpgw. ENTAMID intravenös und
0,005 g/kg Kpgw. Butazolidin - 4 Stunden nach ENTAMID-Gabe intramuskulär

2 Rinder je einmal 0,15 g/kg Kpgw. ENTAMID intravenös und
0,008 g/kg Kpgw. Butazolidin - 10 Min. nach ENTAMID-Gabe intramuskulär

1 Rind einmal 0,15 g/kg Kpgw. ENTAMID intravenös und
0,008 g/kg Kpgw. Butazolidin - 4 Stunden nach ENTAMID-Gabe intramuskulär

2 Rinder je einmal 0,15 g/kg Kpgw. ENTAMID intravenös und
0,01 g/kg Kpgw. Butazolidin - 10 Min. nach ENTAMID-Gabe intramuskulär

1 Rind einmal 0,15 g/kg Kpgw. ENTAMID intravenös und
0,01 g/kg Kpgw. Butazolidin - 4 Stunden
nach ENTAMID-Gabe intramuskulär

Die Versuchsergebnisse zeigen, daß das BUTAZOLIDIN bei einer Dosis zwischen 5 und 10 mg/kg Kpgw., das sind 6 - 12 ccm, nur für die ersten 2 Stunden nach der Applikation eine Retardwirkung auf das ENTAMID ausübt.

Die 24-Stundenwerte lagen bei allen 9 Versuchen nicht mehr höher als bei den Vergleichsversuchen (Vorversuch 3 und 4) ohne BUTAZOLIDIN-Applikation.
Das BUTAZOLIDIN wurde von allen Versuchstieren gut vertragen. An den Injektionsstellen kam es zu keinen Reaktionen.

E. Literaturverzeichnis

1. BEIGLBÖCK, W. u. H. KAISER — Zum Wirkungsmechanismus des Butazolidins. Klin. Wschr. 34, 525 [1956]

2. BENTHIEN, H.A. — Untersuchungen über Blutspiegel und Verträglichkeit des Sulmet bei Kälbern und Schweinen nach subkutaner, intramuskulärer und oraler Applikation. Vet. med. Diss, Berlin, 1959

3. BRATTON, C.A. u. E.K. MARSHALL — A new coupling compound for sulfanilamide determination J.Biol.Chem., Baltimore 128, 537 [1939]

4. BURNS, J.J., ROSE, R.K., CHENKIN, T., GOLOMAN, A., SCHULERT, A. u.B.B. BRODIE — The physiological disposition of phenylbutazone (Butazolidin) in man and a method for its estimation in biological material. J.Pharmacol, 109, 346 [1953]

5. ECKEL, H. — Der Einfluß von Retardmitteln und von entzündungshemmenden Pharmaca auf den Phenolsulfonphthalein-Blutspiegel der Ratte Ann.Univ. Saraviensis. Medizin. 3, 11 [1955]

6. HEILMEYER, L., HARWERTH, H.G., DOXIE, J. u. R. KRAUSS — Klinische und experimentelle Untersuchungen über die Wirkung von Butazolidin und seine Anwendung bei Leukämien, neoplastischen Prozessen und Lymphogranulomatosen Arzneimittel-Forsch.Aulendorf, 3, 161 [1953]

7. KAYSER, G. — Untersuchungen über Blutspiegel und Verträglichkeit des Sulmet bei Pferden nach intravenöser und oraler Applikation Vet. med. Diss. Berlin 1958

8. KERSTEN, H. u. H.J. STAUDINGER — Der Einfluß von Butazolidin auf die Cortisoninaktivierung in Leberhomogenaten Klin. Wschr. 34 523. [1956]

9. MONTIGEL, C. — Die gerinnungsverzögernde Wirkung der Cumarine und deren Beeinflussung durch Barbiturate, Butazolidin und andere Substanzen in vivo. Transactions of the 6. Congress of the European Society of Haematology Copenhagen, 386 [1957]

10. MÜLLING, M. — Untersuchungen über den Sulmet-Blutspiegel beim Rind nach parenteraler und oraler Applikation unter besonderer Berücksichtigung der Verträglichkeit Vet. med. Diss. F.U. Berlin, 1959

11. OGILVIE, F.B. u. M.D. SUTTER — Clinical use of butazolidin Vet. Med. 52, 492 [1957]

12. POULSEN, E. — Renale Exkretion von Sulfathiazol und Sulfamethazin bei Kühen Zbl. Vet. med. 6, 127 [1959]

13. PULVER, R. — Über die Hemmung des enzymatischen Abbaues von Pharmaka durch Butazolidin. Arch. internat. pharmacodyn thèrap. 98, 437 [1954]

14. SIGG, A., PESTALOZZI, H., CLAUSS, A. u. F. KOLLER — Retardwirkung von Butazolidin auf die Antikoagulantien vom Dicumaroltyp. Helvet.med.acta. 23 589 [1956]

15. WILHELMI, G. — Über die pharmakologischen Eigenschaften von Irgapyrin, einem neuen Präparat aus der Pyrazolreihe. Schweiz.med.Wschr. 79, 577 [1949]

Am Schluß meiner Arbeit möchte ich meinem hochverehrten Lehrer, Herrn Professor Dr. H.J. H E I D R I C H , für die Überlassung des Themas und die von ihm jederzeit gewährte freundliche Unterstützung herzlich danken.
Gleichzeitig danke ich allen Angehörigen der Klinik, die mir bei der Ausführung der Arbeit behilflich waren, insbesondere Herrn Dr. M. MÜLLING.

Ebenfalls danke ich der Firma C e l a - Ingelheim für die Überlassung bzw. Vermittlung der Versuchspräparate.

L e b e n s l a u f

Am 9. September 1933 wurde ich, Horst Nass, als Sohn des Technikers Heinrich Nass und seiner Ehefrau Klara, geborenen Mrosan, in Berlin geboren.

Nach vierjähriger Grundschulausbildung besuchte ich ab 1944 die Oberschule in Falkensee. 1953 legte ich an dieser Schule die Reifeprüfung ab. In der Zeit von September 1953 bis Juli 1954 besuchte ich die Berta-von-Suttner-Schule in Berlin-Reinickendorf, um die für das Studium an der Freien Universität Berlin notwendige Ergänzungsprüfung abzulegen.

Zum Wintersemester 1954/55 erfolgte meine Immatrikulation an der Veterinärmedizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin. Ende des Wintersemesters 1955/56 bestand ich den naturwissenschaftlichen Teil der tierärztlichen Vorprüfung und Ende des Wintersemesters 1956/57 den anatomisch - physiologischen Teil. Im Mai 1960 bestand ich die tierärztliche Prüfung.